

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Jean-Michel URI

né le 3 Octobre 1940, à Paris

*présentée et soutenue publiquement le* \_\_\_\_\_ *19*

L'EFFET AMAIGRISSANT  
DU N-N<sub>1</sub> DYMETHYLBIGUANIDE A FORME RETARD

Président : Monsieur Paul RAMBERT, Professeur



ANNEE 1970

N°

T H E S E .

pour le

D O C T O T A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

Jean-Michel URI

né le 3 octobre 1940

à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

19

L'EFFET AMAIGRISSANT DU

N-N<sub>I</sub> DIMETHYLBIGUANIDE A FORME RETARD

Président : Mr. Paul RAMBERT, Professeur



A Monsieur le Professeur Paul RAMBERT

Médecin des Hôpitaux de Paris

que nous remercions de l'honneur qu'il nous  
fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Docteur Roger DEUIL

Membre du Collège de Médecine des Hôpitaux de Paris  
Médecin de l'Hôpital Saint-Joseph à Paris.

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a guidé  
tout au long de son élaboration.  
Qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

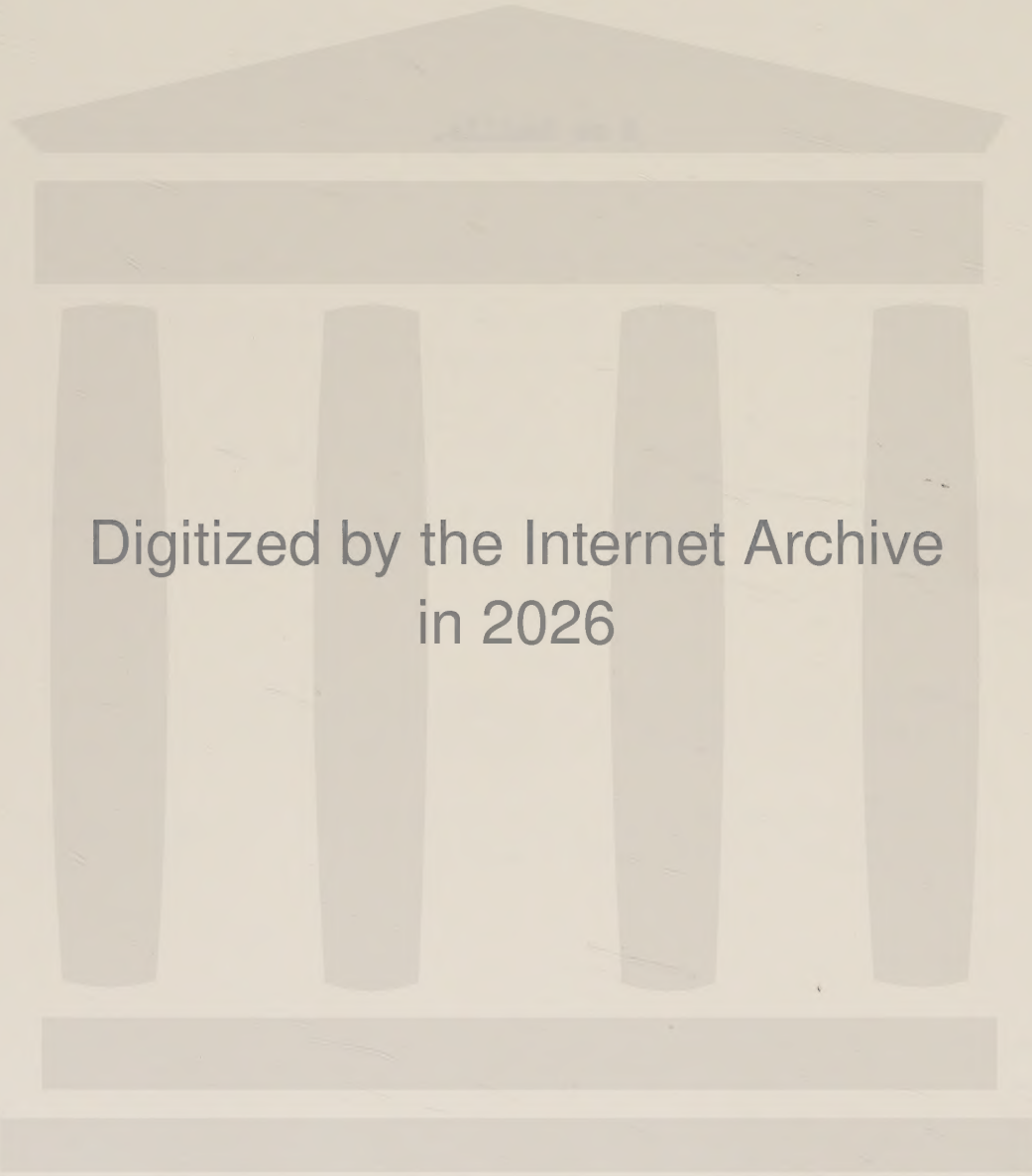
A Messieurs les Docteurs B. MUNDLER et H. PUECH  
Médecins Assistants de l'Hôpital Saint-Joseph à Paris

En remerciement de l'enseignement qu'ils nous ont prodigué  
au cours de notre stage interné.



## A ma famille.

A ma famille.



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41552011\\_0012](https://archive.org/details/IA41552011_0012)

## AVANT - PROPOS

Les Biguanides antidiabétiques furent introduits dans la thérapeutique humaine en France dès 1957.

De nombreux travaux essayèrent d'apporter une explication à leur action principale, antidiabétique, ainsi qu'à leurs effets secondaires.

C'est une de ces actions dites secondaires, l'action amaigrissante, que nous nous proposons d'étudier au point de vue purement clinique, à propos d'une Biguanide-retard: la N-N<sub>1</sub> diméthylbiguanide à forme retard (°).

Nous envisagerons successivement :

- une introduction générale dans laquelle nous parlerons brièvement du métabolisme général des glucides, de la régulation glucidique et du diabète chez l'homme.

- le premier chapitre est consacré aux Biguanides. Nous traiterons de la chimie et de la pharmacologie des dérivés guanidiques, et terminerons par un essai de synthèse des diverses théories relatives au mécanisme d'action de ces composés.

- le second chapitre exposera la manière dont a été mise en évidence l'action amaigrissante des Biguanides et tentera d'apporter une explication à cette action. Nous présenterons ensuite nos observations suivies des résultats qui nous semblent s'en dégager.

- enfin, nous tenterons d'exposer les conclusions de ce travail.



## INTRODUCTION

Nous étudierons successivement et brièvement :

- A) Le métabolisme général des glucides.
- B) La régulation glucidique.
- C) Le diabète chez l'homme.



Le glucose est le dénominateur commun auquel doivent être amenés tous les glucides utilisés par l'homme et les mammifères. Ce sont ces transformations que nous étudierons rapidement. Il est possible de les subdiviser en quelques grandes étapes:

- . processus conduisant des glucides alimentaires au glycogène hépatique;
- . transport sanguin du glucose aux tissus: c'est le système de régulation de la glycémie que nous envisagerons dans le prochain chapitre;
- . utilisation tissulaire du glucose apporté par le sang.

I - Processus conduisant les glucides alimentaires au glycogène hépatique.

A/. Digestion et absorption des glucides ingérés.

La ration alimentaire de l'homme renferme des oses, des oligosaccharides et des polysaccharides. Mais seuls les oses peuvent être absorbés par la paroi digestive. Les saccharides ne seront utilisés que dans la mesure où ils seront hydrolysés par les enzymes du tube digestif ou élaborés par les constituants de la flore intestinale.

L'absorption intestinale des oses est un processus de transport actif contrôlé enzymatiquement. La barrière une fois franchie, les oses arrivent au foie par la veine porte.

B/. Transformation des oses en glycogène. (figure 1.)

C'est à ce stade qu'apparaissent les processus de phosphorylation: l'ose ne sera plus jamais libre et ne réagira que sous forme d'ester phosphorique.

I°) Glycogénogenèse à partir du glucose.

Trois étapes se succèdent, qui sont toutes plus ou moins réversibles:

- = phosphorylation du glucose par l'hexokinase donnant du glucose-6-phosphate (G-6-P), ceci en présence d'ATP, donneur d'acide phosphorique, et d'ions  $Mg^{++}$ .
- = isomérisation du G-6-P par la phosphoglucomutase, en deux étapes : formation de glucose-1-6-diphosphate (G-1-6-P), puis de glucose-1-phosphate (G-1-P).
- = enfin condensation du G-1-P en glycogène grâce à une phosphorylase.

2°) Glycogénogenèse à partir d'autres corps.

- La glycogénogenèse peut en effet se faire à partir:
- = soit d'autres oses, tels fructose, mannose ou galactose;
  - = soit de produits du métabolisme glucidique lui-même, tels les acides lactique et pyruvique;
  - = soit enfin d'acides aminés, d'acides gras ou de polyalcools.

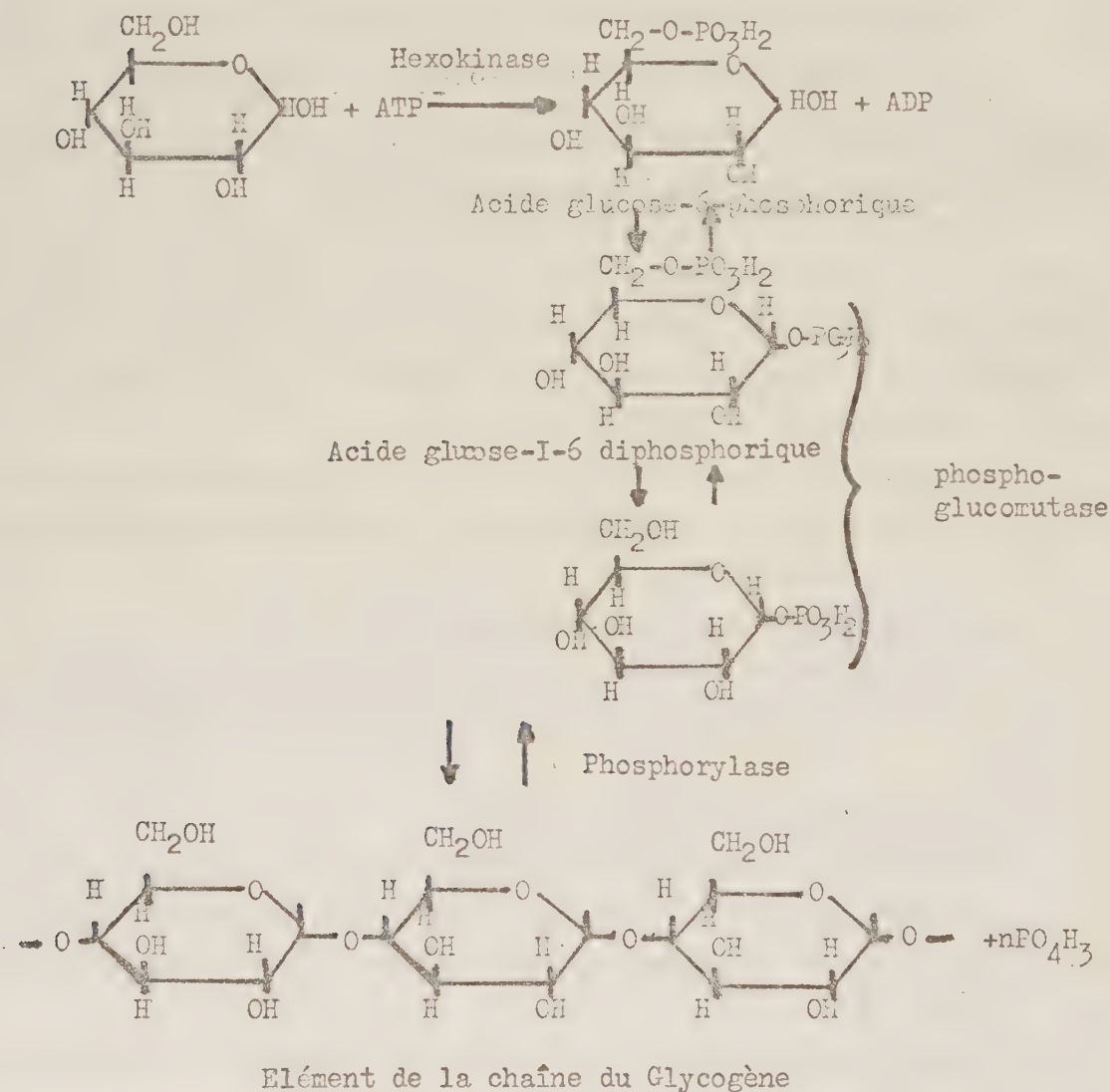


Fig. I TRANSFORMATION DU GLUCOSE EN GLYCOSENE

## II - Utilisation du glucose par la cellule.

Deux voies principales sont suivies par la cellule: l'une fournit de l'acide pyruvique, c'est la chaîne d'Embden-Meyerhof; l'autre produit de l'anhydride carbonique dès les premières étapes, c'est la chaîne dite de Dickens-Horecker, ou voie des pentoses.

L'importance de ces deux voies de dégradation du glucose est considérable pour comprendre, tant l'action antidiabétique des biguanides que leurs effets antilipidogènes et donc amaigrissants.

### A/. Chaîne glycolytique d'Embden-Meyerhof. (figure 2.)

Elle se fait en anaérobiose. Plusieurs étapes peuvent être distinguées:

- 1°) Il y a d'abord transformation du glycogène en G-1-P, puis en G-6-P par voie inverse de celle de la glycogénèse.
- 2°) Le G-6-P est alors transformé en fructose-6-Phosphate (ester de Neuberg) puis en fructose-1-6-P (ester de Harden et Young) sous l'influence de la fructophosphokinase qui agit en présence d'ions  $Mg^{++}$  et d'ATP.
- 3°) Grâce à l'aldolase, le fructose-1-6-diphosphate est scindé:
  - = en acide dioxycétone-phosphorique qui va être isomérisé en aldose.
  - = et en ester phosphorique de l'aldéhyde glycérique.
- 4°) La triose-phosphate-déshydrogénase va permettre aux deux composés précédents de se transformer en acide diphospho-1-3-glycérique.  
Ce dernier va donner, en présence de phosphoglycérate-kinase, de l'acide phospho-3-glycérique. Il y a en même temps formation de  $DPNH_2$  qui réagira ultérieurement, et transfère d'une molécule d'acide phosphorique pour former un ATP.
- 5°) L'acide phospho-3-glycérique est isomérisé en acide phospho-2-glycérique. Une énolase lui enlève alors une molécule d'eau, et on aboutit à l'acide phosphopyruvique qui, grâce à la pyruvatekinase, est transformé en acide pyruvique avec libération d'une liaison riche en énergie.
- 6°) L'acide pyruvique peut:
  - = soit brûler dans le cycle de Krebs : en présence de coenzyme A et de DPN, il donne de l'acétylcoenzyme A qui, se combinant à l'acide oxaloacétique, fournit de l'acide citrique et reforme le CoA.  
Le cycle continue alors, libérant en tout trois molécules d'anhydride carbonique.
  - = soit, dans le muscle, être transformé en acide lactique.

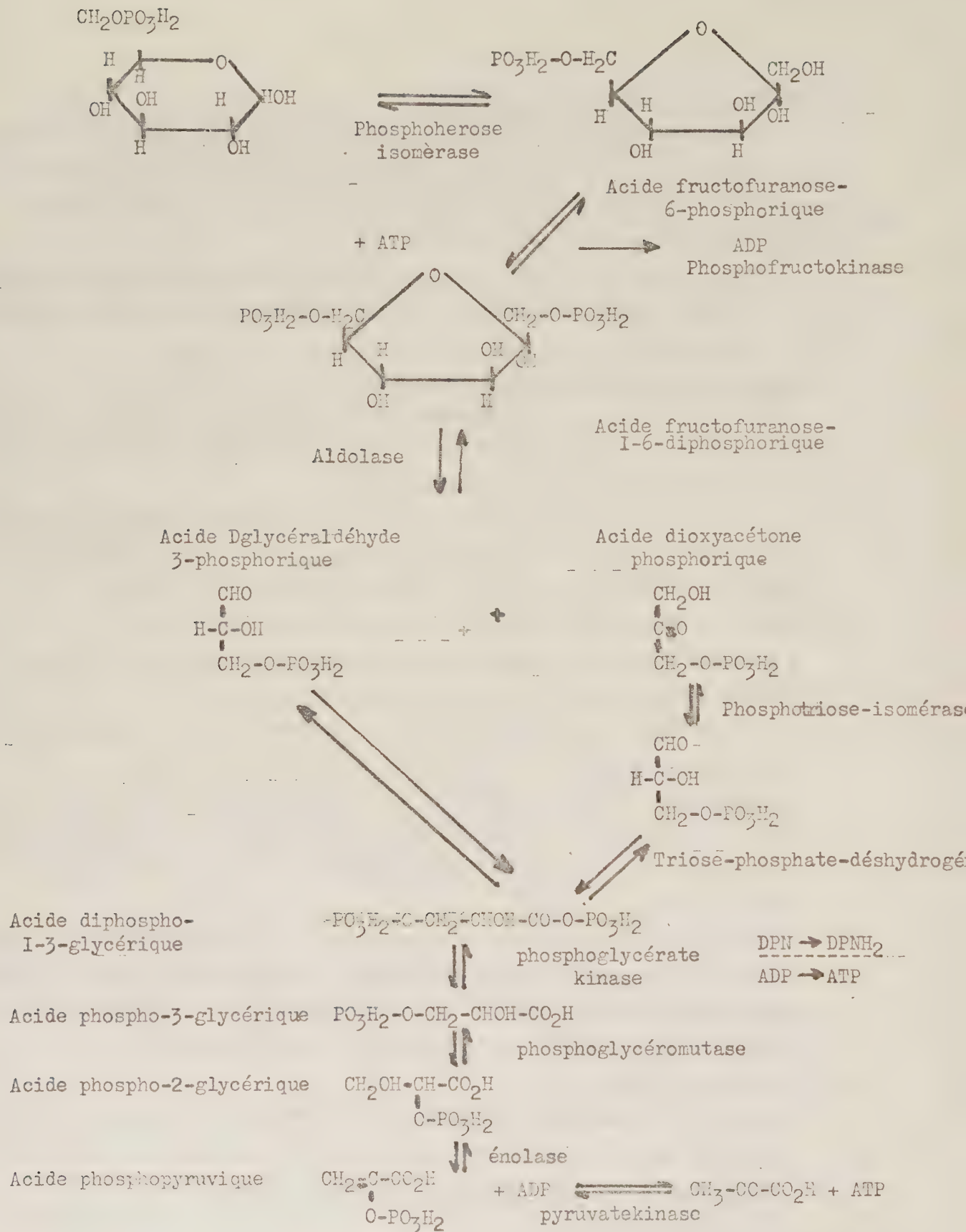


Fig.2 SCHEMA DE LA CHAÎNE D'EMEDEN-MEYERHOF

B/. Voie des Pentoses ou chaîne de Dickens-Horecker. (figure 3.)

Elle se fait en aérobiose, et comporte plusieurs étapes.

1°) Après transformation du glycogène en G-I-P, puis en G-6-P, ce dernier est déshydrogéné puis hydrolysé ce qui donne l'acide phospho-6-gluconique.

2°) Celui-ci est décarboxylé en ribulose-5-phosphate.

3°) Le ribulose-5-P est alors :

= soit isomérisé en ribose-5-P;

= soit épimérisé en xylulose-5-P.

La transcétolase va agir sur le mélange ribose - xylulose pour aboutir à une molécule de sédoheptulose-phosphate et une de glycéraldéhyde-3-phosphate. Cette dernière va rejoindre le cycle de la glycolyse ou participer à d'autres réactions d'interconversion.

4°) Les réactions d'interconversion des oses: elles vont, soit utiliser, soit fournir d'autres éléments de la chaîne d'Embden-Meyerhof.

= action de la transcétolase sur le fructose-5-phosphate et le glucé-  
raldéhyde-5-phosphate conduisant à un xylulose-5-phosphate et un  
érythrose-4-phosphate.

= la transaldolase transfère les trois premiers carbones du sédoheptu-  
lose-phosphate sur un aldéhyde formant un hexose et un érythrose-4-phosphate.

Au total, cette voie des pentoses ne fournit pas d'énergie, mais forme du ribose, trame des acides ribonucléiques, et de l'érythrose, qui serait le précurseur des noyaux aromatiques. Elle contrôle et régule la chaîne glyco-lytique.

C/. Processus complémentaires dérivant de la dégradation du glucose.

1°) Citons pour mémoire les processus du cycle tricarboxylique de Krebs permettant le passage des produits de la glycolyse aux acides gras et aux protéines.

2°) Resynthèse du glycogène par la voie d'Embden-Meyerhof, en sens contraire à celui que nous avons décrit, les réactions en étant réversibles.

3°) Il y a également formation d'autres oses.

---

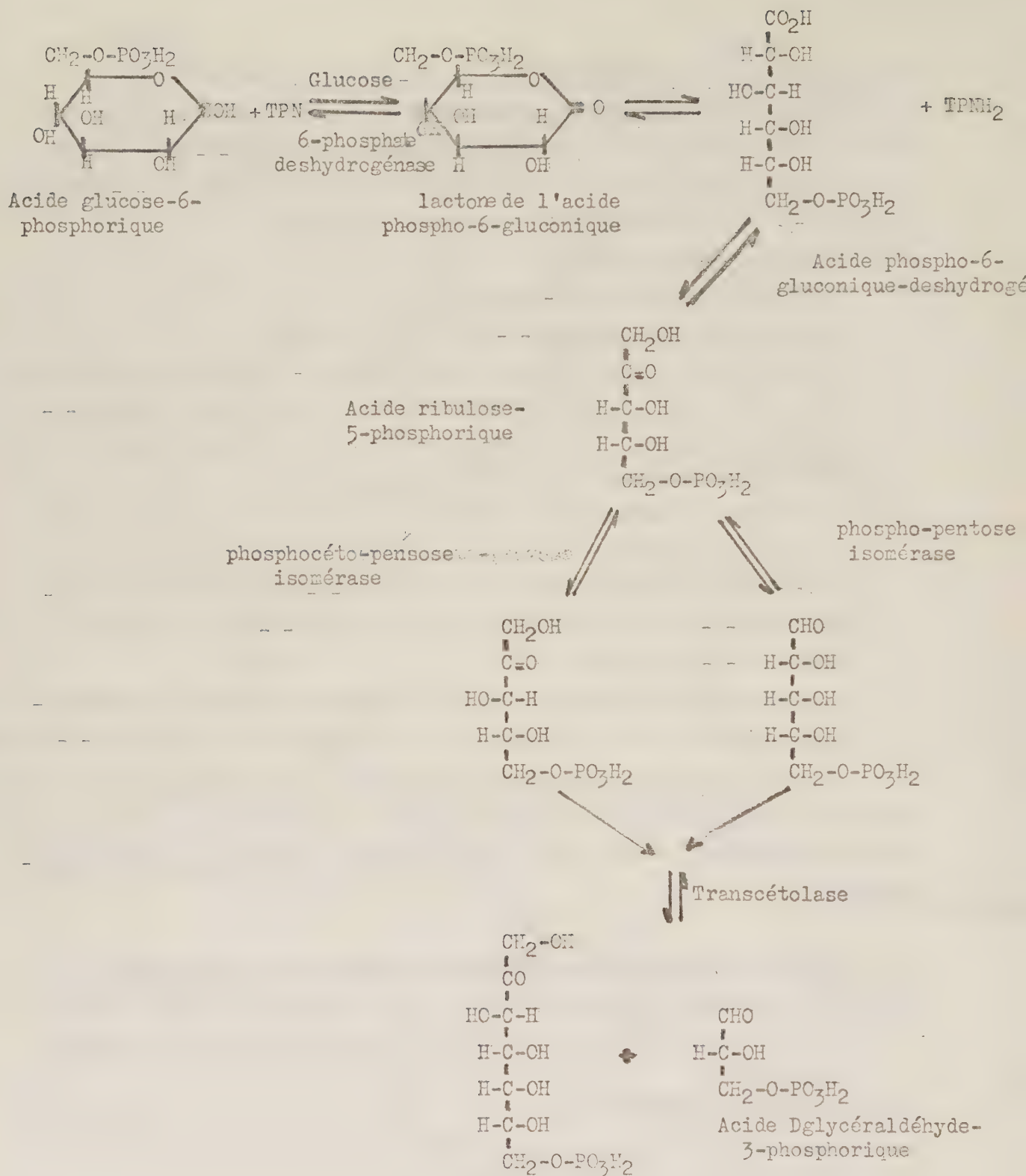


Fig. 3 SCHEMA DE LA CHAINE DE DICKENS-HORECKER

Des ajustements permanents, adaptés aux ingestions, aux dépenses musculaires, assurent la fixité relative de la glycémie.

Le glucose extracellulaire se renouvelle pour moitié chaque heure, le glycogène hépatique, chaque jour. La durée de vie des dérivés intermédiaires qui apparaissent dans le cycle de Krebs n'est que de quelques secondes. Les réserves glucidiques sont faibles: 15 grammes de glucose extracellulaire, 16 g dans la cellule; entre 40 et 120 g de glycogène hépatique, 240 g dans le muscle (cette dernière forme ne se mobilisant pas pour amortir l'hypoglycémie), pour un homme de 60 kg. La glycogénèse hépatique ne couvrirait le besoin énergétique que pendant 6 à 8 heures.

Les apports extérieurs réguliers sont certes indispensables; mais la part tenue par les lipides pour assurer entre les repas la dépense calorique est essentielle.

Les demandes se modifient à tout instant, se succèdent: stockage post-prandial hépatique sous forme de glycogène, glycogénolyse, genèse lipidique avec mise en réserve dans les cellules adipeuses, glycogénèse à partir des protides, conversions amino-glucidiques ...

La régulation obéit à des commandes hormonales, le maître rôle étant tenu par l'insuline.

#### I - Sécrétion et actions de l'insuline

L'insuline est sécrétée par les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas, elle favorise la glycogénogenèse, freine le débit sucré hépatique, accroît la captation et l'utilisation périphérique du glucose, intervient dans la polymérisation des mucopolysaccharides et diminue le taux sanguin des lipoprotéines anormales.

#### II - Rôle de l'hypophyse

Les animaux hypophysectomisés développent une hypoglycémie, une hypersensibilité vis-à-vis de l'insuline et du jeûne; la production du sucre par le foie et l'utilisation glucidique tissulaire sont réduites. L'hypophysectomie améliore le diabète pancréatique. Nous verrons que les extraits hypophysaires antérieurs provoquent un diabète transitoire puis permanent, sous certaines conditions.

L'hypophyse intervient de façon indirecte par la sécrétion d'hormone corticotrope.

### III - Rôle du cortex surrénal

Ce sont les glucocorticoïdes qui interviennent, détruisant les protides, accroissant dans le foie la production du sucre aux dépens de ces derniers métabolites : c'est la néoglycogenèse. Le glycogène hépatique et aussi, à un degré moindre, le glycogène musculaire, s'élève, l'azoturie augmente, la kaliémie baisse. Ces variations s'observent dans l'hypercorticisme humain spontané ou provoqué.

### IV - Autres hormones

Deux hormones, le glucagon et l'adrénaline, agissent très rapidement sur la glycémie; elles répondent à l'urgence. Toute baisse glycémique entraîne leur sécrétion. La sécrétion thyroïdienne tient une place plus effacée.

#### A/. Le glucagon

Il est sécrété par les cellules alpha des îlots de Langerhans. Il entraîne une libération du glycogène hépatique, une glycogénolyse et aussi une néoglycogenèse, une hyperglycémie avec négativation du bilan azoté et une mobilisation lipidique.

#### B/. L'adrénaline

Elle mobilise le glycogène hépatique, les acides gras et le cholestérol du tissu adipeux. Elle diminue l'utilisation glucidique périphérique musculaire, mais accroît la captation sucrée par le tissu adipeux.

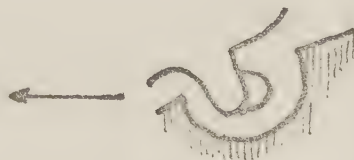
---

REGULATION GLYCEMIQUE

HYPERGLYCEMIANT

HYPOGLYCEMIANT

H. CROISSANCE



HYPOPHYSE

CORTISOL

ADRENALINE

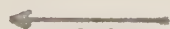


SURRENALE

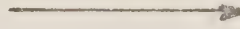
GLUCAGON

cellules

alpha



cellules b ta



INSULINE

PANCREAS

Tableau I



Le trouble métabolique qui caractérise le diabète peut être d'une intensité extrêmement variable et tous les états intermédiaires se voient entre l'état physiologique et les états pathologiques les plus graves.

Cependant, il y a une coupure nette entre deux formes fondamentales du diabète sucré et ceci a conduit à divers essais de classification selon la clinique, la physiopathologie, l'anatomie, voire même la thérapeutique.

Derot (24) propose, quant à lui, une classification numérique :

- = diabète type I désignant le diabète "gras", "arthritique", "simple", "sans acido-cétose habituelle", par "contre-régulation" de Bertram.
- = diabète type II désignant le diabète "maigre", "consomptif", "pancréatique", "avec acido-cétose habituelle", "insulino-dépendant", "insulino-prive".

#### I - Diabète type I

C'est le plus fréquent (80%), diabète de l'adulte et du sujet âgé, des sédentaires et des pléthoriques.

A/. Du point de vue clinique, son début est insidieux, si bien que le diagnostic est souvent secondaire à un examen systématique des urines.

A l'examen, le sujet est le plus souvent un obèse, présentant polyurie, polydypsie et polyphagie à des degrés divers, en règle modérés.

Les examens biologiques montrent une glycosurie souvent importante, une glycémie à jeun élevée, une glycosurie fractionnée positive dans tous les échantillons. La tolérance glucidique oscille entre 60 et 250 grammes.

#### B/. L'évolution

- = Le diabète I est en principe le type même de la maladie chronique.
- = La guérison peut cependant être obtenue par cure d'amaigrissement chez un sujet obèse, et lorsque le dépistage du diabète a été précoce.
- = Le plus souvent, la maladie suit son cours et l'évolution est marquée de complications, principalement infectieuses, vasculaires et nerveuses. L'acido-cétose, par contre, est peu fréquente, n'apparaissant en règle que lors d'une complication intercurrente.

### C/. Le passage du Diabète I au Diabète II

Certains diabètes I sont à la limite du diabète II avec une tolérance glucidique basse (60 à 100g). On les nomme alors diabètes mixtes ou intermédiaires. Au cours de leur évolution, ces diabètes s'aggravent et ne sont plus contrôlables par le régime seul. Ils deviennent insulino-dépendants (25). Ce trouble n'est pourtant pas définitif et on peut voir la tolérance se relever et l'insuline devenir inutile.

## II - Diabète type II

Moins fréquente que la précédente (20%), cette forme clinique survient surtout chez les enfants, les adolescents et les adultes jeunes.

### A/. Clinique

- = Le début est en règle brusque, par l'établissement rapide des grands signes cardinaux du diabète, et de plus par un amaigrissement important.
- = A l'examen, le malade se plaint, outre une soif vive, d'une asthénie intense. On note parfois des complications mineures.
- = Biologiquement, la glycosurie et la glycémie sont très élevées, et on retrouve des signes de cétose urinaire ou déjà sanguine.

### B/. Evolution

Le pronostic de cette forme a été transformé par l'apparition de l'insuline. Mariage et accouchement sont devenus possibles ainsi qu'une vie prolongée. Cependant, des complications nouvelles sont apparues : le risque d'acido-cétose et de coma diabétique persiste certes, mais surtout a été créé un nouveau type de diabète sucré, caractérisé par l'alternance de poussées de cétose et d'hypoglycémie selon un rythme, des modalités d'apparition et des caractères cliniques déconcertants : il s'agit des diabètes instables.

Les complications dégénératives se sont fait jour au fur et à mesure que l'âge des malades augmentait. La tuberculose pulmonaire, par contre, complication pourtant classique, se fait de plus en plus rare.

## III - Formes particulières

A/. En dehors des diabètes instables que nous venons d'envisager.

B/. Diabètes transitoires

Rares, se voyant chez l'adulte obèse, où l'amaigrissement peut faire disparaître les troubles glucidiques, chez la femme enceinte où le diabète peut ne se manifester que pendant la grossesse, chez l'enfant où l'évolution peut être diphasique avec diabète caractérisé, rémission spontanée puis reprise du diabète.

C/. Formes frustes et latentes

= Diabète latent avec formes cliniquement latentes, où la glycosurie et l'hyperglycémie à jeun sont les seuls symptômes; et les formes totalement latentes, révélées par la seule hyperglycémie provoquée par voie orale ou intraveineuse, voire même seulement par une épreuve couplée corticoïdes-glucose.

= Prédiabète : correspond à la période s'écoulant depuis la naissance jusqu'au moment où le diagnostic de diabète devient possible. Le diagnostic ne peut donc être soupçonné que dans les cas d'antécédents familiaux ou la naissance de très gros enfants.

D/. Il reste à citer les diabètes secondaires

Thyroïdien, hypophysaire, cortico-surrénalien.

o

o o







MESURE DE LA GLYCEMIE

| <u>METHODES</u>                                                  | <u>RESULTATS NORMAUX</u>                                                       |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| A/ <u>Appréciation du pouvoir réducteur du glucose</u>           |                                                                                |
| FOLIN et WU<br>(sel cuivrique)                                   | 1g à 1,30g/l                                                                   |
| NELSON et SOMOGYI<br>(sel cuivrique, colorimétrie<br>différente) | 0,70g à 0,80g/l                                                                |
| HAGEDORN et JENSEN<br>(sel ferrique)                             | 1g à 1,30g/l                                                                   |
| TECHNICON<br>(sel ferrique)                                      | 0,80g à 1,10g/l                                                                |
| BAUDOIN-LINWIN<br>(sel mercurique)                               | 0,85g à 1g/l                                                                   |
| B/ <u>Méthodes enzymatiques</u>                                  |                                                                                |
| HUGUETT et NIXON<br>(glucose + glucose - oxydase)                | 0,60g à 0,90g/l                                                                |
| DEXTROSTIX<br>(glucose oxydase)                                  |                                                                                |
| C/ <u>Réactions de déshydratation</u>                            |                                                                                |
| ORTHOTOLUIDINE                                                   | - sans défécation: 0,90 $\pm$ 0,20g/l<br>- avec défécation: 0,75 $\pm$ 0,20g/l |
| D/ <u>Polarimétrie</u>                                           |                                                                                |
| peu sensible, suffisante<br>pour l'urine.                        |                                                                                |
| E/ <u>Séparation des sucres</u>                                  |                                                                                |
| OSAZONES                                                         |                                                                                |



ETIOPATHOGENIE DU DIABETE ( D. I ET D. II )

(D'après R. DEUIL, 28)

Etat des hypothèses proposées (Décembre 1969)

CAUSES PANCREATIQUES

Histologique

- Anomalie héréditaire: diminution du nombre, de la taille ou du poids total des ilots (ou des cellules béta) : D. II
- Lésion acquise: insulite aigüe (par auto-anticorps ou par virus) : D. II

Fonctionnelle

- (isolée ou associée à la précédente)
- Diminution du volume ou du débit de la sécrétion : D. I
- Retard de la réponse sécrétoire : D. I
- Diminution de la sensibilité au stimulus glucose : D. I
- Trouble de l'hormogénèse : sécrétion d'une insuline "anormale" ou "inachevée" (pro-insuline de Rubinstein et Steines), physiologiquement inactive, mais immunologiquement active : D. I

CAUSES EXTRA-PANCREATIQUES

(Entraînant un hyperfonctionnement de lutte, puis un épuisement)

Humorale

- Anomalie du système de transport: insuline anormalement liée à la protéine de transport (Antoniades); ou liée à une protéine anormale (synalbumine)
- Hyperactivité du système de destruction: foie, rein (insulinase)
- Anticorps antipancréas (peut-être conséquence d'anomalie histologique)

Hormonale

- Compétition insuline - STH (croissance) ou insuline - corticoïdes (diabète cortisonique), etc...

Métabolique

- Compétition glucose - AGL au niveau cellulaire (Randle)

Périphérique

- Vasculaire: imprégnation cellulaire à l'insuline
- Cellulaire: insensibilité de la cellule périphérique à l'action de l'insuline (trouble enzymatique)



NOMBRE APPROXIMATIF ET REPARTITION DE DEUX TYPES DE DIABETIQUES EN FRANCE

| Population de la France<br>50.000.000                    | Diabètes connus                                                                                                                                             | Diabètes à<br>dépister | Total                                |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------|
| Evaluation<br>habituelle                                 | 500.000                                                                                                                                                     | 500.000                | 1.000.000 ?<br>(2% de la population) |
| Evaluation<br>basée sur la<br>consommation<br>d'insuline | <ul style="list-style-type: none"> <li>- D. Insulinodépen-<br/>dants: 60.000 (20%)</li> <li>- D. non insulino-<br/>dépendants:<br/>240.000 (80%)</li> </ul> | 300.000                | 600.000 ?<br>(1,2%)                  |

Tableau 5



CONTRIBUTION AU MODE D'ACTION  
=====

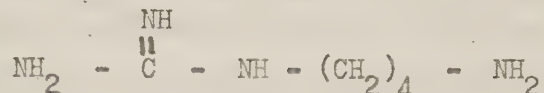
DES BIGUANIDES  
=====

DANS LE TRAITEMENT DU DIABETE  
=====



## HISTORIQUE

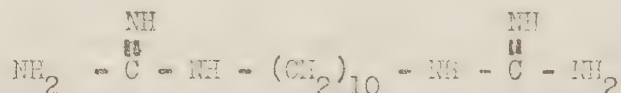
En 1910, KOSSEL (42) découvre les propriétés hypoglycémiantes d'une guanidine, l'Agmatine :



Vers cette époque, on constate que la parathyroïdectomie provoque une hypoglycémie avec augmentation du taux de guanidine dans le sang et dans l'urine.

Ce fait suggère, en 1918, à WATANABE (87), que la guanidine peut avoir par elle-même un certain pouvoir hypoglycémiant. Ceci se vérifia en effet, mais la toxicité du produit était telle qu'on ne pouvait guère l'utiliser et que l'on essaya de la transformer chimiquement pour obtenir des composés utilisables en clinique.

FRANCK, en 1921, synthétise la synthaline A, ce qui lui valut le prix Nobel :



Cependant, ce médicament, utilisé en clinique humaine en 1926, fut rapidement abandonné, en raison d'accidents graves, et même mortels: en plus de phénomènes d'intolérance digestive, la synthaline A provoque en effet des lésions toxiques tant au niveau du foie que des reins, même à doses faibles, même après un traitement de très courte durée.

Ceci n'empêcha pas l'étude expérimentale d'autres dérivés guanidiques, en particulier l'Acéline par EZAR en 1927, la Saléline par TAMBET et SICHBERT, divers biguanides par HESSU et TOURNAI (41) en 1929, ainsi que par SLOTTA et TSCHESCHE qui utilisaient, eux, des biguanides alcoylés.

Et pourtant, les recherches s'arrêtèrent à ce moment-là pratiquement pendant 28 ans, ceci pour trois raisons :

- = diffusion des rapports d'expertise sur la toxicité des guanidines;
- = crainte que les biguanides ne soient toxiques à l'instar des guanidines;
- = enfin et surtout à cause de l'arrivée de l'insuline, grâce aux travaux de BANTING, BEST et COLLIP.

Il faut cependant noter qu'en 1947, DAVEY, CURD et ROSE entreprenant de nouvelles recherches sur les dérivés guanidés, aboutissent à la mise au point de la Paludrine, antipaludéen de synthèse et biguanide, qui s'est révélée avoir une légère action hypoglycémisante, sans être toxique à quelque point de vue que ce soit.

Les travaux du Professeur JANBON, puis du Professeur LOUBATIERES vers l'année 1942 mirent en évidence l'activité hypoglycémisante de certains sulfamides, ce qui améliorera le confort de nombreux diabétiques, et incita quelques chercheurs à reprendre l'étude des biguanides.

C'est ainsi qu'en 1957, UNGAR, FREEDMAN et SHAPIRO (80) expérimentèrent la Phényléthylbiguanine, ou Phenformine, ou BB<sub>I</sub> en laboratoire



tandis que POMERANCE (66) étudiait ce produit sur le plan clinique, et que, en France, STELONE et DUVAL travaillaient sur le Diméthylbiguanide, ou LA 6023, ou Metformine :



En Allemagne, LEHNERT et SEITZ (49) étudièrent le butylbiguanide ou W 37 :



Depuis lors, de très nombreux dérivés guanidiques furent préparés et testés par SHAPIRO et coll. (82bis), et les travaux, tant cliniques que biologiques, se multiplièrent.

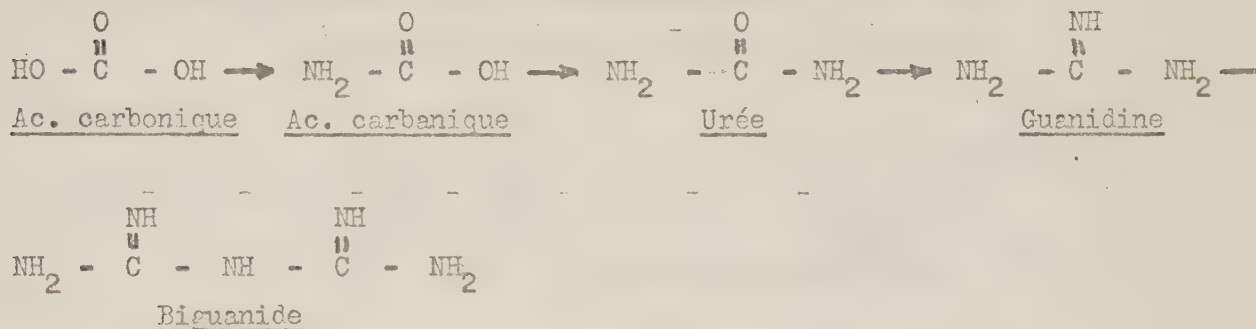
## CHIMIE DES BIGUANIDES

(D'après DELACOUX, 22  
ELPERN, 34 )

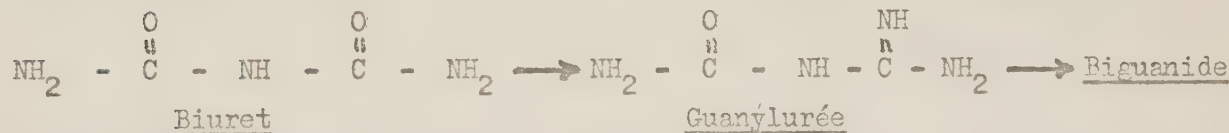
### I.- FILIATION

On peut concevoir la formation des biguanides de deux manières différentes :

1°) soit à partir de l'acide carbonique:



2°) soit à partir du biuret:



Il convient de bien faire la différence entre:

- Les Diguanides contenant six atomes d'azote, et où deux molécules de guanides sont unies par un nombre variable de  $\text{CH}_2$ , et
- Les Biguanides qui ne contiennent que cinq atomes d'azote, et où il y a conjugaison de deux molécules de guanide avec disparition d'un atome d'azote.

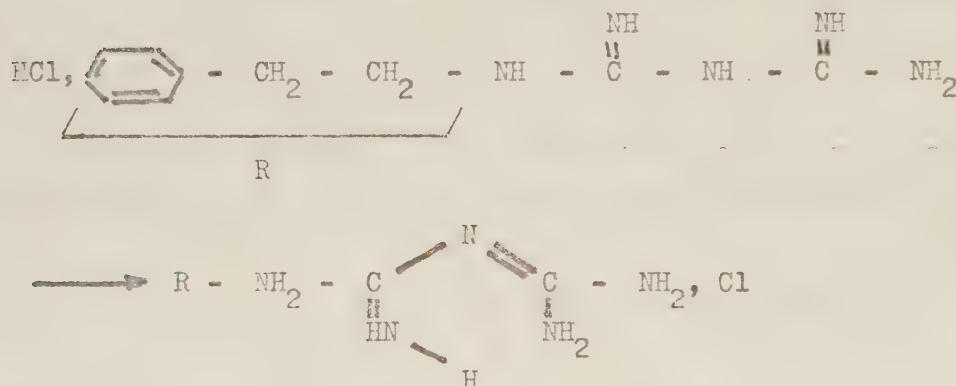
### II.- PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

1°) Ce sont des solides solubles dans l'eau, peu solubles dans les solvants organiques.

2°) Ils présentent deux fonctions base de valeur très inégale

(pKa' variant de 10 à 13 selon les substitutions effectuées sur le squelette des biguanides, pKa'' variant de 1,9 à 3,3), ce qui amène à la possibilité d'obtenir deux types de sels avec les acides monovalents.

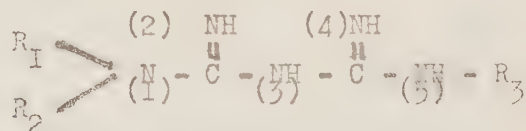
3°) En milieu légèrement acide, et pour les sels monovalents de biguanides, il existe une forme cyclique de ceux-ci, ce qui semble important pour leur activité hypoglycémiant. Par exemple, et pour le chlorhydrate de bêta- phényléthylbiguanide:



4°) Les biguanides possèdent la réaction d'identité des dérivés guanidiques (réaction de Sakaguchi) ce qui permet de les doser.

### III.- PHARMACOLOGIE ET STRUCTURE

1°) SHAPIRO et coll. (82bis) ont synthétisé divers biguanides N-substitués répondant à la formule générale



Voici, résumés dans un tableau, les rapports entre, d'une part, les radicaux  $R_I$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , et, d'autre part, l'activité hypoglycémiante :

| $R_I$        | $R_2$        | $R_3$             | Réduction de la glycémie                                                                                      |
|--------------|--------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Alcoyle      | H            | H                 | Activité optimale si chaîne en $C_4$ ou $C_5$ , moins bonne si dérivé cyclique, nulle si chaîne en $C_{10}$ . |
| Aryle        | Alcoyle ou H | H                 | Peu d'activité.                                                                                               |
| Aryl-alcoyle | H            | H                 | } Parmi les meilleurs hypoglycémiants.                                                                        |
| Méthyle      | Méthyle      | Butyle ou Benzyle |                                                                                                               |
| Méthyle      | Méthyle      | H                 | Metformine ( LA 6023 )                                                                                        |
| Butyle       | H            | H                 | Buformine ( W 37 )                                                                                            |
| Phénéthyle   | H            | H                 | Phenformine ( DB <sub>I</sub> )                                                                               |

Tableau 6

2°) De leurs travaux on peut conclure que ce sont les dérivés monosubstitués qui semblent les plus intéressants, sauf dans le cas où  $R_2$  est égal à  $CH_3$ , et que la nature aliphatique ou aromatique du substituant influe grandement sur l'activité du produit:

= Si  $R_I$  représente un reste alcoyle, l'activité hypoglycémiante est optimale pour une chaîne en  $C_5$ , et décroît si on augmente le nombre des carbones. La ramification de la chaîne donne des corps moins actifs qu'en série linéaire.

= Si  $R_I$  est aromatique, les dérivés sont plus ou moins actifs.

= La série où  $R_I$  est un aryl-alcoyle semble la plus intéressante, au moins en ce qui concerne l'activité hypoglycémiante, les radicaux benzyle et béta- phénéthyle étant les plus actifs. Il est intéressant

de noter que le remplacement du radical phényle par un pyridile, thiényle ou furyle, conserve l'activité hypoglycémiante.

3°) Les auteurs américains concluent que l'activité hypoglycémiante ne peut se développer que pour les corps présentant une structure telle que la liaison hydrogène intramoléculaire puisse s'établir. Ceci expliquerait la nécessité pour  $R_2$  d'être un groupement de petite taille (H ou  $CH_3$ ) afin d'éviter un encombrement stérique perturbateur.

---

## PHARMACOLOGIE

(D'après J. STERNE, 77)

### I.- TOXICOLOGIE

On se rappelle que ce sont les mauvais souvenirs laissés par l'utilisation de la synthaline qui ont été responsables en grande partie du désintérêt des diabétologues vis-à-vis des biguanides.

Les dérivés modernes, quant à eux, ne posent plus guère de problèmes pour ce qui est de leur toxicité.

#### A/. Toxicité aigüe

1°) Les doses léthales 50 ( DL 50 ) sont très élevées par rapport aux doses utilisées en thérapeutique, même si elles sont assez proches des doses hypoglycémiantes (qui doivent être, et ceci est important, distinquées des doses antidiabétiques)

2°) Les doses léthales, par voie buccale, sont de l'ordre de :

- 3,5 g/Kg de poids chez la souris,
- 2,5 g/Kg de poids chez le lapin,
- 5,0 g/Kg chez le cobaye.

3°) La mort des animaux est en partie le fait de l'hypoglycémie. Cependant, aux doses léthales, l'administration de sucre ne suffit généralement pas à ranimer les animaux et l'on observe, juste avant la mort, des bouversements du taux des électrolytes sanguins: élévation importante du potassium, du calcium et du phosphore, sans modifications du sodium et du chlore (DUVAL, 32).

#### B/. Toxicité chronique

Elle est très faible. L'administration de LA 6023 à un rat pendant un an n'a permis de constater aucune lésion imputable au médicament, même après des doses prolongées de 300mg/Kg.

La seule espèce pour laquelle le diméthylbiguanide présente une certaine toxicité est le chien qui ne peut être utilisé pour l'expérimentation, son tube digestif, très sensible, ne supportant la drogue qu'au prix de dégâts qui retentissent sur les autres parenchymes.

L'expérience des cliniciens a du reste prouvé aussi bien que faire se peut l'absence de toxicité viscérale du Glucophage, et des biguanides en général. Il faut mettre à part l'acidose lactique, complication rare mais grave, propre au phénéthylbiguanide et liée à son métabolisme particulier, et qui n'a pas été signalée avec les autres biguanides.

#### C/. Biguanides et grossesse

Dans une enquête menée sur plus de 100.000 accouchements, STERNE et LAVIEUVILLE (73) ont réuni 36 cas de diabétiques enceintes traitées par anti-diabétiques oraux, sulfamides ou biguanides. Aucune malformation n'a été notée chez les enfants et la mortalité foetale n'a pas été supérieure à celle de femmes traitées par l'insuline.

Ces faits sont en contradiction avec les résultats expérimentaux obtenus à des doses énormes, et où les malformations, selon les auteurs, étaient vraisemblablement dues à l'hypoglycémie.

## II.- PROPRIETES HYPOGLYCEMIANTES

Ce sont elles qui dominent la pharmacologie des biguanides. Elles présentent des différences selon que l'on expérimente sur des animaux diabétiques ou sur des animaux non diabétiques.

A/. Les diverses espèces animales offrent une susceptibilité très différente à ces composés. Pour ce qui est du LA 6023 par exemple, cobaye, souris et poulet sont très sensibles, chien et rat sont moyennement sensibles, et les résultats chez le lapin sont irréguliers.

B/. Pour toutes les espèces animales, et pour toutes les formes de diabète, la dose nécessaire pour abaisser la glycémie est beaucoup plus forte chez l'animal normal que chez l'animal diabétique.

1°) Ce fait s'observe dans la diabète alloxanique où, chez le lapin par exemple, les animaux sont maintenus normoglycémiques avec des doses quotidiennes de 25 à 200 mg/Kg per os pour obtenir une chute de la glycémie chez le lapin normal.

2°) Dans les espèces chez lesquelles il existe un diabète spontané, il en va de même: chez le hamster chinois diabétique, la dose hypoglycémiante de  $DB_I$  est moitié plus basse que chez le hamster chinois non diabétique.

3°) Dans les espèces où les biguanides n'ont pas d'effet hypoglycémiant, ceux-ci conservent leur efficacité chez les individus diabétiques. C'est le cas en particulier de l'espèce humaine où des doses élevées de biguanide n'entraînent pas d'hypoglycémie (jusqu'à 25 g de LA 6023 absorbés d'un seul coup lors d'une tentative de suicide). Des doses infiniment moindre sont efficaces chez le diabétique, et l'activité est d'autant plus forte que le diabète est moins équilibré.

4°) Ce comportement différent des biguanides en présence ou en absence de diabète est d'une importance capitale pour la compréhension du mécanisme d'action de ces médicaments.

Cette différence se retrouve également dans les effets périphériques comme le prouvent les variations du glycogène hépatique:

= chez l'animal sain, les biguanides à dose moyenne n'ont aucune influence; à dose très forte, ils entraînent une déplétion glycogénique qui précède la chute glycémique.

= chez l'animal ou chez l'homme diabétique, au contraire, les biguanides reconstituent le stock de glycogène hépatique, soit par eux-mêmes, soit à travers une facilitation de l'insuline.

C/. L'effet hypoglycémiant persiste en l'absence de la plupart des viscères et des glandes endocrines: les biguanides sont actifs dans le diabète stéroïdien et dans le diabète de l'acromégalie.

1°) La thyroïde n'est pas non plus indispensable: les vérifications systématiques chez des malades traités pendant des années par la metformine n'ont pu déceler de symptôme biologique d'hypothyroïdie, que l'on retrouve dans 20% des cas traités par sulfonylurées.

2°) Une seule glande mérite vraiment discussion vis-à-vis de l'action des biguanides: c'est le pancréas.

= à la périphérie, et sur des tissus isolés, les biguanides peuvent influencer le métabolisme hydrocarboné en dehors de la présence de pancréas. Mais il n'est pas sûr qu'il en soit de même sur l'organisme entier.

= chez l'homme, les biguanides influencent le diabète des pancréa-tectomies partielles et sont sans action en cas de pancréatectomie totale.

= tous les cliniciens ont observé l'inefficacité des biguanides utilisés isolément chez les malades strictement insulino-dépendants.

= au total, il semble bien qu'abstraction faite d'essais *in vitro* sur lesquels nous allons revenir, la présence d'un pancréas sécrétant de l'insuline est nécessaire à l'action thérapeutique des biguanides.

3°) Les biguanides enfin ne stimulent ni la sécrétion ni l'excrétion d'insuline, abaissent l'insulinémie si elle est trop élevée. Quant à leurs effets sur l'efficacité de l'insuline, nous y reviendrons, le Glucophage étant en tout cas capable d'améliorer le coefficient d'absorption glucidique.

D/. Pour en terminer avec l'action hypoglycémisante des biguanides, il reste à dire que l'expérimentation permet de retrouver les effets synergiques des biguanides et des sulfonurées, bien connus et largement utilisés par les cliniciens (BOULET et coll. 9, STERNE et HIRSCH 74 ...).

### III.- EFFETS METABOLIQUES

Nous en citerons rapidement quelques uns.

A/. Nous avons déjà dit que le glycogène hépatique n'est pas influencé, sauf à doses quasi mortelles, par les biguanides chez les animaux normaux. Au contraire, chez les animaux et hommes diabétiques, il y a reconstitution des réserves glycogéniques du foie.

B/. Le glycogène musculaire varie de façon faible et contradictoire.

C/. L'augmentation de la lactacidémie, assez nette avec la Phenformine (PROCTOR et STOWERS 67, RIGAS et coll. 69, WALKER et LINTON 83, WALKER et coll. 84) est nulle avec la Metformine, comme en témoignent les travaux de DEBRY et coll. (20 et 21) et de LAVIEUVILLE (44).

D/. Les corps cétoniques dans le sang et l'urine, diminuent avec la Metformine, dans le diabète expérimental (DUVAL, 33), comme dans le diabète humain (BOULET et coll. 9).

E/. Le métabolisme et la destruction dans l'organisme de la Metformine sont intéressants (COHEN et COSTEROUSSE 14, DEBRY et CHERRIER 18). Ils ont été étudiés par des méthodes chimiques (méthode de FIGNARD) et des produits radioactifs (COHEN et COSTEROUSSE, 14) :

1°) Le  $DB_I$  est métabolisé dans le foie, subissant, chez l'homme, une béta-hydroxylation. (BECKMANN 7, COHEN et COSTEROUSSE 14)

2°) Le LA 6023 n'est métabolisé dans aucune espèce animale.

L'excrétion se fait essentiellement par les reins, également par les fèces, jamais par voie pulmonaire. Sa demi-vie est de l'ordre de 4 heures.

La clearance du diméthylbiguanide est supérieure à 120 ml/mn, ce qui explique l'absence d'accumulation de ce produit dans le sang. La concentration sanguine est environ de 1mg/ml pour le Glucophage, indépendante de la dose administrée.

Il n'y a aucun stockage du produit dans l'organisme: 8 heures après l'ingestion il n'en reste presque plus rien; après 24 heures, plus rien du tout.

#### IV.- EFFETS IN VITRO SUR DES TISSUS D'ORGANES ISOLES

Les travaux, très nombreux, sont souvent contradictoires, les concentrations fortes ou faibles ayant fréquemment une influence opposée, une petite différence de technique dans la conduite de l'expérience étant susceptible de modifier complètement les résultats.

##### A/. Absorption digestive des sucres

1°) Il faut tout de suite opposer deux théories :

= la première est que les biguanides agiraient simplement par leur effet anorexigène (PATEL et STOWERS, 57 et 58).

= la seconde prétend que cet effet n'existe pas (PEDERSEN, 60 ...).

Nous reviendrons plus longuement sur ce problème.

2°) Tous les biguanides se fixent plus ou moins électivement dans la paroi intestinale: intestin pour la Metformine, estomac pour la Phenformine, quelle que soit la voie d'administration du produit, ce qui a conduit à envisager un défaut de passage des sucres qui auraient été bloqués au niveau de la paroi digestive. C'est ce qui a été retrouvé par BIRO et ses coll. avec le  $DB_I$  à doses très toxiques de 120mg/Kg sur une anse intestinale isolée, ainsi que par CZYZYK et coll. (17). Ceci n'a pas été retrouvé par d'autres auteurs qui n'ont constaté qu'un petit retard du vidage de l'estomac: ce fait pouvant mener à une meilleure absorption du glucose, la présentation du sucre étant plus progressive. Des bilans métaboliques très précis ont été pratiqués, en particulier par FAJANS et coll. (35), bilans qui n'ont jamais été négatifs.

3°) Il semblerait donc que l'absorption des sucres soit plutôt facilitée.

#### B/. Métabolisme des hydrates de carbone.

En ce qui concerne les hydrates de carbone, il faut distinguer la voie aérobie de Krebs, la voie anaérobie du cycle des pentoses, et la néo-glycogénèse hépatique.

1°) Pour explorer le cycle aérobie, on a utilisé soit le diaphragme isolé du rat, soit divers substrats de tissus (homogénats de foie, de rein, etc.).

Le blocage de la respiration tissulaire et de la glycolyse aérobie, constaté par les premiers auteurs avec de fortes doses de Phenformine, n'a pas été retrouvé avec des doses plus faibles; plus proches des doses thérapeutiques.

L'inhibition respiratoire n'existe pas, même aux fortes doses, avec la Metformine (MEYER, 52).

Il y a au contraire, avec les doses physiologiques de biguanides, une stimulation de la consommation de l'oxygène et de l'utilisation du glucose par le tissu musculaire.

2°) Les effets sont plus complexes en ce qui concerne le cycle des pentoses, étudiés principalement dans le tissu graisseux et les globules rouges.

= aux petites doses, l'effet est faible. Aux fortes doses, et avec le  $DB_I$ , il y a à la fois inhibition de l'oxydation des pyruvates avec accumulation de lactates et augmentation de la consommation de glucose.

= DITSCHUNEIT (31) a pu montrer que les effets des biguanides sur les effets graisseux se faisaient par l'intermédiaire de l'insuline, qui est inhibée par les biguanides: il y a donc réduction de la lipogenèse et diminution de la glycolyse anaérobie qui serait compensée par la stimulation de la glycolyse aérobie.

Ceci correspond bien aux constatations cliniques: effet amaigrissant, absence de stimulation anaérobie (car il y aurait alors augmentation du rapport lactates/pyruvates, ce qui ne s'observe jamais), diminution de la cholestérolémie et de la triglycéridémie lors de traitements biguanidiques.

= l'effet hypoglycémiant, cependant, ne s'effectue pas au niveau du tissu graisseux.

3°) Les effets sur la néoglycogénèse hépatique existent dans certaines conditions expérimentales.

= sur des tranches de foie in vitro, CLAUSSE et coll. ont montré que des inhibitions de certains processus enzymatiques concourant à la néoglycogénèse pouvaient être observées, les enzymes influencés n'étant pas les mêmes avec LA 6023 ou DB<sub>I</sub>.

. Chez l'homme diabétique, TRANQUADA et coll. (78) utilisant le cathétérisme direct des veines sus-hépatiques n'ont trouvé aucun changement dans le débit sucré du foie sous l'influence du DB<sub>I</sub>.

. POMETTA (65) a montré que le Glucophage, utilisé chez des patients sensibles aussi bien que résistants aux biguanides, n'a pas d'effet sur l'hyperglycémie qui suit l'administration de fructose chez les diabétiques, ce qui n'est pas en faveur d'un effet hépatique.

= cependant MEYER et coll. (54) trouvent une inhibition de la néoglycogénèse, ce qui leur permet d'expliquer aisément l'effet hypoglycémique beaucoup plus marqué chez le diabétique ou le sujet à jeun que chez le sujet normal: la néoglycogénèse est fortement stimulée dans l'organisme diabétique ou à jeun, ce qui permet un effet relativement spécifique des biguanides sur le glycémie de cet organisme.

= de même, ALTSCHULD et KRUGER (2), utilisant des foies entiers, isolés de cobaye, ont trouvé que la néoglycogénèse à partir de lactates et de glycérol était inhibée pour des concentrations de DB<sub>I</sub> de 2mg %.

= rappelons que la présence du foie n'est pas nécessaire pour que les biguanides soient actifs.

#### C/. Effets des Biguanides sur le métabolisme des graisses

1°) D'une façon générale, avec tous les biguanides, un effet négatif sur la lipogénèse a été noté (DEMPSEY, 23). Encore faut-il utiliser en expérimentation des doses extrêmement fortes: l'effet est pratiquement nul aux concentrations cliniques.

2°) Chez l'homme, une diminution de la cholestérolémie et de la tri-glycéridémie ainsi qu'un effet amaigrissant, indépendant de troubles éventuels de l'appétit, ont été signalés avec tous les biguanides par de nombreux auteurs.

3°) Quant aux acides gras libres, la plupart des chercheurs admettent que leur taux baisse sous l'influence des biguanides, de manière cependant beaucoup moins intense et beaucoup moins constante qu'avec l'insuline.

#### D/. Effets des Biguanides sur le métabolisme azoté

1°) Tant chez les animaux que chez les sujets normaux, et aux doses physiologiques, aucun effet notable n'apparaît, et le bilan azoté n'est jamais négatif (FAJANS et coll., 35).

2°) En utilisant de très fortes doses en perfusion, on peut obtenir une chute de l'azote aminé du plasma, de l'urine, et de l'élimination par des tranches de foie. Cependant, chez les animaux ou les hommes diabétiques maigres avec bilan azoté négatif, les biguanides ont tendance à normaliser ce bilan et à faire prendre du poids, contrairement à ce qui se produit chez les obèses (CLARKE et DUNCAN 13, WILKS et COLWELL 90).

o o  
o

La signification en médecine humaine de tous ces effets métaboliques reste discutable. Ils ne s'accordent pas avec l'absence d'effet hypoglycémiant chez le sujet normal, les effets périphériques opposés chez le sujet normal et le sujet diabétique, l'inactivité des biguanides chez les animaux ou les hommes insulino-prives.

Les faits cliniques s'accordent mieux avec ce qui va être notre dernier point pharmacologique.

## V.- EFFETS DES BIGUANIDES SUR L'INSULINE A LA PERIPHERIE (WAREMBOURG et JAILLARD, 86)

### A/. La présence d'insuline est-elle indispensable à l'activité des Biguanides ?

La réponse est théoriquement non. Nous avons vu en effet qu'ils conservent une action sur la consommation de glucose dans des tissus totalement dépourvus d'insuline.

1°) Mais cette action est bien différente de leur effet antidiabétique. Celui-ci cliniquement et expérimentalement, n'étant lié à la conservation d'une certaine quantité d'insuline.

La plupart des auteurs (STERNE, HOUSSAY et coll., CREUTZFELD) n'ont pu retrouver aucun effet hypoglycémiant des biguanides sur les animaux ayant subi une pancréatectomie totale. Personne n'a jamais pu équilibrer et maintenir en vie plus de quelques heures un animal complètement pancréatectomisé en le traitant avec les biguanides seuls, sans insuline.

Ceci est aussi vrai pour le diabète alloxanique que pour le diabète chirurgical.

2°) Ces données expérimentales sont retrouvées en clinique, et les biguanides restent inefficaces à eux seuls dans le grand diabète juvénile et chez les diabétiques insulino-dépendants, c'est-à-dire dans les cas où il n'y a pas de sécrétion d'insuline.

### B/. Biguanides et sécrétion d'insuline.

Il est un point absolument établi, c'est que les biguanides n'influencent en rien l'insulino-sécrétion. Le simple fait que, cliniquement, les biguanides ne soient pas hypoglycémiantes chez les sujets non diabétiques, le laissait déjà prévoir.

Tout un faisceau de données ont établi ce fait sans discussion possible:

1°) Le pancréas d'animaux traités par les biguanides, même pendant un temps

prolongé, ne montre pas de signes d'hyperactivité ou de dégradation cellulaire.

2°) On peut perfuser des pancréas isolés ou les observer in situ chez le chien: MEHNERT (48) a montré, qu'au contraire de ce qui se passe lorsque l'on emploie des sulfamides, aucune stimulation des effets insuliniques du liquide effluent n'apparaît.

3°) Les dosages directs de l'insulinémie apportent enfin le témoignage que celle-ci n'augmente pas sous l'influence des biguanides. On a même montré que, chez les obèses prédiabétiques qui répondent à une charge glucosée par une sécrétion excessive d'insuline, celle-ci est ramenée à la normale par les biguanides. (LAVIEUVILLE, 92).

---

## MECANISMES D'ACTION DES BIGUANIDES

### I.- ACTION ANTIDIABETIQUE (d'après J. STERNE, 75 et 76)

Plusieurs mécanismes d'action ont été proposés, ce qui revient à dire que l'on est dans l'incertitude quant à la manière exacte dont les biguanides produisent, chez le diabétique, une diminution de l'hyperglycémie.

#### A/. Augmentation de la glycolyse anaérobie

C'est la théorie la plus ancienne, proposée par WILLIAMS et STEINER (91).

Elle admet que l'action antidiabétique des biguanides s'explique par une inhibition du mécanisme oxydatif du glucose, ayant pour conséquence, une augmentation de la glycolyse anaérobie (voie d'Emden - Meyerhof ).

Cette hypothèse a été très vivement critiquée, en particulier par STERNE, et par MEYER (52), qui n'a retrouvé, en utilisant le diméthylbiguanide, aucune inhibition de la respiration cellulaire ou de la phosphorylation oxydative sur divers substrats.

#### B/. Biguanides et insuline

Leurs rapports ont donné lieu à de nombreuses hypothèses.

##### 1°) Neutralisation d'anticorps antiinsulines

Cette neutralisation a pu être parfois démontrée dans certains cas d'insulino-résistance d'origine immunologique corrigés par les biguanides.

Mais il s'agit de circonstances particulières et très rares qui ne peuvent fournir une explication générale.

##### 2°) Théorie de la potentialisation de l'insuline

Défendue en particulier par BUTTERFIELD (10, 11, 12), et par DETTWYLER (26), grâce à leurs expériences de cathétérisme artérioveineux de l'avant-bras. Prenant des mesures directes de clearance en utilisant une insuline radioactive, BUTTERFIELD a trouvé une amélioration de cette clearance chez les diabétiques, ce qui a donc pour conséquence une amélioration de la circulation cellulaire du glucose.

Mais il reste à savoir comment les biguanides agissent au niveau moléculaire.

3°) On a invoqué des liaisons protidiques anormales qui inactiveraient l'insuline chez les diabétiques. Les biguanides pourraient alors agir au niveau de ces liaisons.

Ceci expliquerait que les biguanides n'agissent que chez les diabétiques qui sont les seuls à posséder des protéines antiinsulines, et également la meilleure clearance de l'insuline chez les diabétiques, puisqu'elle serait plus petite en étant détachée de son support protidique et traverserait plus facilement les parois vasculaires.

En fait, l'existence même de ces liaisons protidiques antiinsuline est douteuse.

4°) BECKMANN a imaginé que les biguanides pourraient agir au niveau de la membrane cellulaire sur les transporteurs qui font passer les molécules des différents échelons de la formation de glucose et l'insuline elle-même à travers les membranes cellulaires.

Il s'agit là d'une pure hypothèse qui explique mal pourquoi les biguanides ne sont pas actifs chez les sujets normaux.

#### C/. Blocage de la néoglycogénèse cortico-induite

Dernière en date, cette théorie est proposée par MEYER et coll. (53,54).

Les variations de la glycogénèse induite chez le rat et le cobaye par l'hydrocortisone ont été étudiées. Les tests utilisés sont la mesure du taux de glycogène hépatique et l'incorporation par le glucose sanguin du pyruvate marqué. Les biguanides inhibent l'action de l'hydrocortisone sur les dits paramètres.

La néoglycogénèse a été testée par la même méthode à partir de substrats

variés. Les auteurs ont constaté que Metformine et Phenformine inhibent la néoglycogénèse à partir du pyruvate et de l'alanine, et, à un degré moindre, à partir de l'acide aspartique. De plus, la Phenformine augmente l'acido- acidémie.

Sur des tranches de rein de rat isolées, la Metformine inhibe préférentiellement la conversion du pyruvate et du lactate en glucose; elle inhibe moins la conversion de l'alanine, et pas du tout celles de l'oxalo- acétate et du glutamate. Par contre, la Phenformine inhibe la conversion de l'alanine, de l'acide glutamique et de l'oxalo- acétate.

Toutes ces études ont été menées à des concentrations proches de celles utilisées en clinique.

#### D/. Au total

" On voit que plusieurs mécanismes peuvent être évoqués pour expliquer l'effet antidiabétique des biguanides, mécanismes qui ne s'excluent peut-être pas, et qui peuvent être susceptibles, soit de s'ajouter, soit de jouer l'un ou l'autre selon les formes cliniques de la maladie. Effets au niveau digestif, effets au niveau hépatique, effets à la périphérie, effets sur l'insulinémie ne sont pas forcément contradictoires et peuvent tous jouer un rôle".  
(J. STERNE, 76)

## II.- ACTION ANTILIPÉMIQUE

A/. Les biguanides s'opposent à la lipogénèse par inhibition de la voie oxydative directe adroite des pentoses, voie qui est au contraire stimulée directement par l'insuline dans le tissu adipeux.

B/. Salon LONGCOPE et WILLIAMS (46), la synthèse des triglycérides est réduite in vitro par la Phenformine, sans que les mono- et les diglycérides soient touchés. De même est notée la réduction de la synthèse du cholestérol (GERSHBERG et coll., 38) et l'effet inhibiteur de la Metformine sur les

perturbations lipidiques entraînées par l'administration de cholestérol à un lapin (MARQUIE et AGID, 47).

C/. Cette action, indiscutable, a été bien mise en évidence par tous les cliniciens (FELIX et FREYRIA 37, UHRY 81, WAREMBOURG et JAILLARD 86)

### III.-ACTION FIBRINOLYTIQUE

Mise en évidence pour la Phenformine (FEARNLEY et coll., 36): à l'occasion du traitement par le  $DB_I$  de malades non diabétiques atteints de coronarite ou d'artérite des membres inférieurs, et présentant une activité fibrinolytique diminuée.

Une amélioration sensible et durable du trouble sanguin a été noté dans la plupart des cas.

### IV.-ACTION ANOREXIANTE

Elle est assez discutée.

A/. Elle a été soulignée par PATEL et STORERS (57) lors de traitements par le  $DB_I$ .

Chez l'obèse, la réponse insulinique, lors de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée, est anormalement forte et prolongée. Ce pic insulinique est supprimé par la prise de biguanides. Or on sait que la sensation de faim est provoquée par l'hyperinsulinémie.

B/. Mais cette action a été citée par de nombreux auteurs, en particulier PEDERSEN (60), qui ont montré que les effets favorables des biguanides étaient obtenus dans une même proportion de cas chez des malades n'ayant présenté ni troubles digestifs, ni anorexie, que chez ceux qui avaient été atteints de troubles digestifs.

### V.-EFFET AMAIGRISSANT

Il découle des deux actions précédentes, antilipidogène et anorexiante.

Nous y reviendrons plus longuement dans le prochain chapitre.

HYPOTHESES SUR LE MODE D'ACTION DES BIGUANIDES

|                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Action<br>antidiabétique | <ul style="list-style-type: none"><li>- augmentation de la glycolyse anaérobie.</li><li>- neutralisation d'anticorps anti-insuline.</li><li>- potentialisation de l'insuline.</li><li>- inhibition de liaisons protidiques anormales inactivant l'insuline.</li><li>- action sur les transporteurs cellulaires de glucose et d'insuline.</li><li>- blocage de la néoglycogénèse cortico-induite.</li></ul> |
| Action<br>antilipidogène | <ul style="list-style-type: none"><li>- inhibition de la voie oxydative directe aérobie des pentoses.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Action<br>fibrinolytique | <ul style="list-style-type: none"><li>- constatée expérimentalement.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Action<br>anorexiant     | <ul style="list-style-type: none"><li>- niée par certains.</li><li>- diminution de la réponse hyperinsulinique à la charge du glucose.</li><li>- irritation du tractus digestif.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                 |
| Action<br>amaigrissante  | <ul style="list-style-type: none"><li>- troubles digestifs.</li><li>- action anorexiant.</li><li>- action métabolique par action antilipidogène.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                 |



L'EFFET AMAIGRISANT DES FICHAIDES  
=====



Peu après le début de l'utilisation en thérapeutique humaine des Biguanides, les cliniciens s'aperçurent de leur effet amaigrissant (WELLER, RADDING, WILLIAMS, GRODSKY), surtout net chez les obèses.

Ce fait inattendu provoqua de nombreuses recherches, tant chez les diabétiques que chez les non-diabétiques.

Il faut dire tout de suite que, si les modalités des expériences entreprises furent très souvent différentes, les conclusions auxquelles arrivèrent les chercheurs ne le furent pas moins : les uns affirmant l'effet amaigrissant, certains autres le niant.

Nous allons envisager successivement :

- = les expériences faites en vue de prouver ou de nier l'effet amaigrissant des Biguanides;

- = les explications proposées pour comprendre cet effet;

- = enfin les résultats obtenus avec l'utilisation du LA 6024 (diméthylbiguanide-retard).



## MISE EN EVIDENCE DE L'EFFET AMAIGRISSANT DES BIGUANIDES

Les premières observations faites tant avec le  $DB_I$  que le LA 6023 (AJBERTIN et coll. 3, AZARAD et LUNETZKI 4, et 5, DERRY et LAURENT 19, GOTTLEIB et AULD 39, RAMBERT et coll. 68, WARLEMBOURG et JAILLARD 85) ne s'intéressèrent pas au problème de poids corporel, mais notèrent toutes que les Biguanides étaient d'autant plus efficaces que les sujets étaient plus obèses. Néanmoins, dans des observations de PLAUCHU et coll. (63), l'influence de la Metformine sur le poids des patients est noté 8 fois: 2 maigrissent, 3 grossissent, et 3 gardent un poids stable.

Les études entreprises pour prouver l'effet amaigrissant des Biguanides furent menées chez des obèses diabétiques et non diabétiques.

### I.- EFFETS DES BIGUANIDES SUR LE POIDS DES DIABETIQUES OBESES

#### A/. Etudes menées avec un seul médicament

1°) Les premiers à s'intéresser à ce problème furent PATEL et STOWERS (57,58) qui dégagèrent de leur étude, portant sur 165 malades, plusieurs points importants :

= perte de poids dans 158 cas sur 165, soit 95,75%, alors que, avant traitement, 93 malades sur 165 tendaient à grossir.

= la perte de poids est sans rapport avec la quantité de  $DB_I$  absorbée.

= le pourcentage de poids perdu est très inférieur si le traitement associe Phenformine et sulfamides hypoglycémiants.

= des incidents digestifs sont retrouvés dans 9 cas sur 165, mais la plupart des malades disaient ressentir une diminution plus ou moins franche de leur appétit.

Quant à ce dernier point, PATEL et STOWERS en tirent la conclusion qu'il est souhaitable que la dose de Biguanide administrée soit celle qui procure au patient une anorexie sans autres troubles digestifs. Ceci déclencha tout aussitôt polémique :

= BATEMAN (6) trouvant le procédé dangereux, qui risquait l'acidose en plus des troubles digestifs, alors que, d'après lui, le  $DB_I$  induisait une perte de poids par effet lipolytique sans qu'il soit besoin de nausées ou d'anorexie;

= WELLER (89) n'acceptant pas non plus l'explication physiopathologique de l'amaigrissement par les troubles digestifs, le  $DB_I$  induisant une diminution de la décharge hyperinsulinique lors de l'hyperglycémie, c'est-à-dire réduisant le stimulus naturel de l'appétit.

2°) PEDERSEN (60), convaincu que les biguanides font maigrir les obèses, cherche à déterminer le mécanisme de cet amaigrissement en étudiant mathématiquement le nombre de calories ingérées par les malades traités par la Metformine et trouve que l'amaigrissement existe, sans diminution de l'appétit.

3°) ALTERMAN et LOPEZ-COITEZ (1), étudiant un groupe de 33 diabétiques, trouvent :

= dans 20 cas sur 33 une perte de poids significative sous Phenformine : les malades avaient tous un excédent de poids d'au moins 4,5 kg.

= 10 patients témoins eurent tendance, sans  $DB_I$ , à maintenir leurs poids antérieur.

= enfin, 2 malades à poids inférieur à leur poids théorique ne maigrissent pas

4°) KEHROTRA et YOUNG (50) étudient le traitement par la Metformine chez 60 malades qui, quoique bien équilibrés par sulfonylurées ou Phenformine, ne perdent pas de poids malgré un régime à 1000 calories par jour.

= ils trouvent une perte de poids statistiquement significative dans 52 cas sur 60 (71,6%), indépendante de la dose administrée, alors que la tendance était exactement inverse avant la mise en oeuvre du traitement : 52 sujets tendaient à grossir.

= fait important, il n'y eut que 10 malades sur 60 à se plaindre d'anorexie, au cours de l'expérience qui se prolongea de 4 à 8 mois selon les cas.

= après ces 15 semaines, la différence entre les pertes de poids moyennes des 2 sous-groupes n'a pas de signification statistique.

= puis les auteurs étudient l'influence des antécédents familiaux de diabète sur l'amaigrissement : identique chez les sujets recevant un Placébo, qu'ils aient ou non des antécédents familiaux de diabète, l'amaigrissement est très supérieur, sous Phenformine, pour les malades ayant des diabétiques dans leur famille, par comparaison avec ceux qui n'en ont pas, "ce qui démontre clairement que la Phenformine n'influence pas la perte de poids par un effet anorectique".

= l'effet de l'administration de la Phenformine décroît au fur et à mesure de l'augmentation de durée du traitement.

2°) MUNRO et coll. (56) étudient un groupe de 90 femmes obèses non diabétiques, qu'ils séparent en 3 sous-groupes dont le premier reçoit de la Metformine, le second de la Phenformine, et le troisième des capsules ou des comprimés de Placébo. Les doses administrées sont progressivement augmentées jusqu'à 300 mg de Phenformine ou 3 g de Metformine. Si ces doses ne sont pas supportées, on les diminue jusqu'à ce qu'il n'y ait plus aucun trouble digestif, y compris la plus légère anorexie ressentie par les patientes.

Cette étude fut menée en double-aveugle, et 76 malades terminèrent l'expérience, dont les conclusions sont les suivantes :

= gain de poids statistiquement significatif avec les placébos, quelque soit leur présentation.

= amaigrissement statistiquement significatif et de même valeur, tant avec la Phenformine qu'avec la Metformine, chez 80% des malades.

= l'amaigrissement induit par les Biguanides n'est qu'initial : l'effet se termine vers la 12ème semaine de traitement.

= les troubles digestifs sont présents dans 90% des cas, mais transitoires ou disparaissent facilement avec la diminution des doses ingérées.

= l'amaigrissement des malades ayant des diabétiques dans leur famille est de valeur identique à celui des malades sans antécédents; ce point est en contradiction avec les résultats de ROGINSKY et SANDLER (80).

5°) MIRSKY (55) traite pendant 1 à 3 ans 10 sujets insulino-dépendants par l'association insulino-phenformine et trouve 6 amaigrissements pour 2 gains de poids.

6°) GERSCHBERG et coll. (38) constatent un amaigrissement moyen de 2,5 kg en 5 mois par le  $DB_I$  chez des diabétiques de la maturité, parallèlement à une réduction de la cholestérolémie.

#### B/. Etudes menées par comparaison entre plusieurs médicaments.

1°) CLARKE et DUNCAN (13) étudient, chez 77 diabétiques obèses non contrôlés par le régime seul, les variations de poids induites par chlorpropamide et metformine mises en oeuvre à tour de rôle pendant un an. Leurs conclusions sont claires :

= prise de poids moyenne de 5 kg en un an sous chlorpropamide;

= perte de poids moyenne de 1 kg en un an sous metformine, augmentant régulièrement pendant toute la durée du traitement (perte moyenne de 0,5 kg au contrôle du sixième mois).

= par ailleurs, la perte de poids induite par la metformine est moindre chez les patients atteints de troubles digestifs que chez ceux qui n'en ont pas, mais la différence n'est pas statistiquement significative.

= enfin, l'amaigrissement est indépendant de la dose administrée.

2°) MEINERT et SCHWARTZ (51) tirent au sort, chez 1027 malades, un des quatre traitements suivants :  $DB_I$ -Retard, Tolbutamide, Placebo et Insuline. Ils trouvent que, pour les malades mis au  $DB_I$ , il y a une perte de poids initiale qui se maintient sans s'accroître dans le temps, alors que cette perte de poids ne se maintient pas avec les autres traitements.

## II.- EFFETS DES BIGUANIDES SUR LE POIDS DES OBÈSES NON DIABÉTIQUES

1°) ROGINSKY et SANDLER (71) étudient 27 obèses : après 5 semaines de régime seul, ceux-ci sont séparés en 2 sous-groupes qui reçoivent Phenformine ou Placebo en double-aveugle, pendant 15 semaines.

3°) PEDERSEN (61, 62) étudie chez 9 obèses soumis au même régime de 1250 calories par jour les effets de la Metformine administrée puis retirée par périodes égales.

Il trouve une perte de poids initiale, proportionnelle à la dose administrée, mais de courte durée.

4°) CUCURACHI et coll. (16) en viennent à des conclusions totalement différentes de tous les auteurs précédents.

Ils étudient 40 obèses, soumis à un régime fixe de 1200 calories par jour, qu'ils divisent en 4 sous-groupes homogènes entre eux et auxquels ils administrent placebo, anorexigène, DB<sub>I</sub>-Retard ou LA 6024, pendant 130 jours.

= perte de poids constante dans les quatre groupes, en progression linéaire; cependant, le pourcentage d'amaigrissement est plus marqué chez les malades recevant placebo ou anorexigène.

= quant à l'influence du traitement sur l'anorexie, pendant les 5 premières semaines, l'anorexie est importante chez les malades prévenus qu'on cherchait à leur couper l'appétit; puis l'appétit revient, rapidement pour les malades sous placebo, plus lentement pour ceux qui reçoivent des biguanides, alors qu'il continue de diminuer dans le groupe recevant des anorexigènes.

= conclusions des auteurs :

- . les biguanides n'ont pas d'effet sur l'amaigrissement des obèses soumis à un régime standard de restriction calorique (résultats identiques à ceux de ROGINSKY et BARNETT, 70), ou tout au moins n'augmentent pas les effets d'une restriction calorique donnée seule;

- . il suffit souvent d'appeler l'attention des malades sur leur appétit et sur leur poids pour avoir spontanément une réduction de leur prise calorique;

- . les effets amaigrissants des biguanides sont à rapprocher de leurs effets digestifs secondaires.

### III.- AU TOTAL

Il semble que l'on puisse, d'après l'exposé de ces diverses expériences, souligner quelques points :

= l'amaigrissement induit par les biguanides est une réalité constatée par la grande majorité des cliniciens, ainsi d'ailleurs que par quelques expérimentateurs (WAXLER et LEEF, 88).

= de même, les chercheurs s'accordent sur le fait que la perte de poids sous biguanides est marquée surtout en début de traitement (en même temps que la mise au régime restrictif), mais s'épuise lorsque celui-ci est poursuivi.

= par contre, il existe une complète divergence de vue sur le fait de savoir si l'amaigrissement est ou non proportionnel à la dose de biguanides administrée.

= enfin, l'influence des troubles digestifs est diversement appréciée sur la genèse de la perte de poids induite par les dérivés guanidiques.

---

## MECANISMES EXPLIQUANT L'EFFET AMAIGRISSANT DES BIGUANIDES

Il se pose le problème, une fois reconnu l'effet amaigrissant des Biguanides d'expliquer l'origine de cet effet.

On peut tout de suite opposer deux mécanismes possibles, quitte à les rapprocher ultérieurement :

= un mécanisme primaire, métabolique, que nous avons déjà envisagé dans le paragraphe consacré à l'effet antilipidogène des biguanides :

. diminution de la réponse hyperinsuligique (LAVIEUVILLE, 92) que l'on retrouve tant chez le diabétique (RICAS et coll. 69) que chez l'obèse non-diabétique ou chez le non-obèse non-diabétique ayant des antécédents de diabète familial;

.let/ou inhibition des inhibiteurs plasmatiques de l'insuline, amenant à une diminution des besoins en insuline et donc à une baisse de la synthèse lipidique.

= un mécanisme secondaire par troubles digestifs, souvent rencontrés lors des traitements par les dérivés guanidiques : anorexie, nausées, diarrhées, goût métallique dans la bouche.

Il est vraisemblable que le mécanisme secondaire est prédominant, car :

= il y a épuisement de l'effet amaigrissant et parfois même retour au poids initial lorsque le traitement se prolonge (MEINERT et SCHWARTZ, 51);

= tous les malades mis aux Biguanides ne maigrissent pas et il en est même qui grossissent (PATEL et STOWERS, 57), ce qui sous-entend que la sensibilité digestive de chaque malade aux médicaments joue un rôle non négligeable.

= enfin, MIRSKY et coll. (55) notent, mais ce point est controversé (CLARKE et DUNCAN 13, MEHROTRA et YOUNG 50), que le nombre de malades maigrissant avec 50 mg de Phenformine augmente si la dose passe à 100 ou 150 mg, d'où le rôle d'un effet irritant des biguanides sur le tractus digestif.

En fait, il n'y a peut-être pas opposition entre ces deux mécanismes. J. MAYER a en effet démontré que l'appétit augmente surtout lorsque la différence entre la glycémie artérielle et la glycémie veineuse est inférieure à 15 mg/ 100 ml. Or, la Metformine stimule, chez le rat alloxanisé, la pénétration de glucose du milieu d'incubation dans des fragments de diaphragme, ce qui contribue à augmenter la différence entre les glycémies artérielle et veineuse et donc empêche ou diminue l'appétit.

Il y aurait donc un effet anorexigène secondaire lié à un effet métabolique primaire (PAVEL et SDROBICI, 59).

---

L'EFFET AMAIGRISSANT DU LA 6024  
=====



## EXPERIMENTATIONS CLINIQUES

### A/. Introduction

L'apparition du diméthylbiguanide date de 1957. Il a été depuis cette date largement utilisé. En 1967 fut essayé une nouvelle présentation retard, destinée à faciliter tant son administration que sa proscription : le diméthylbiguanide-retard ou LA 6024 qui ne diffère en rien du LA 6023 si ce n'est par un dosage à 0,85 g au lieu de 0,50 g, et par une présentation en comprimés enrobés, étalant l'activité du produit sur 12 à 14 heures. Deux prises quotidiennes sont donc suffisantes, et les risques d'intolérance digestive se trouvent limités avec une posologie égale ou supérieure.

Nous allons reproduire ici les conclusions des rapports d'expertise clinique, dont nous avons eu connaissance à ce jour.

### B/. Les expertises cliniques

#### 1°) DEROT et RATHERY (25)

Etude portant sur 40 malades :

= Effet antidiabétique du LA 6024 est incontestable, tant dans les cas de diabète gras que dans les diabètes métaboliques, et dans certains diabètes marqués insulino-dépendants.

= La tolérance générale du produit est excellente, sans aucun retentissement, rénal ou hépatique.

= La dose moyenne est de 2 à 3 comprimés par jour en deux prises quotidiennes.

= Il favorise l'amaigrissement des diabétiques obèses.

= L'action retard est nette dans la majorité des cas, prouvée par l'étude du cycle glycémique de certains malades pour lesquels la glycémie faite à 16 heures est inférieure à celle du matin.

= En ce qui concerne les indications, ce produit peut être utilisé dans le diabète de l'adulte sous toutes ses formes, et dans le diabète juvénile, seul ou en association avec l'insuline. Cependant, le LA 6024 ne peut être employé en cas d'acidose grave ou chez la femme enceinte.

= Avantages par rapport au LA 6023 :

- . Il conserve toutes les propriétés thérapeutiques du diméthylbiguanide.

- . Il est mieux toléré.

- . Son action retard permet de l'administrer en 2 prises journalières au lieu de 3.

= Au total : "Le LA 6024 présente un intérêt thérapeutique certain. Dans les conditions normales d'emploi, le produit est dépourvu de toute toxicité

## 2°) FELIX et FREYRIA (37)

Etude portant sur 30 diabétiques :

= L'effet hypoglycémiant est bien étalé sur les 24 heures à raison de deux prises quotidiennes, avec stabilité des glycémies.

= Effet anorexigène et perte de poids importante sont habituels.

= La toxicité est nulle, la tolérance bonne : aucune intolérance gastrique, deux cas de diarrhée rétrocedant lors de la diminution de la dose, deux réactions urticariennes modérées.

= Il y a diminution dans 8 cas sur 8 étudiés des constantes biologiques lipidiques, sans qu'une fraction paraisse plus intéressée que l'autre.

= Au total : "Le Glucophage retard, bien toléré sur le plan digestif et dénué de toxicité, représente le traitement de choix des diabétiques obèses, aussi bien au stade initial qu'au long cours. C'est aussi le traitement des diabétiques anciens mal contrôlés non insulino-dépendants, et il peut être utilement associé à une insulinothérapie".

### 3°) P. UHRY (81)

Etude portant sur 25 malades.

= Aucune intolérance digestive, aucun accident cutané, allergique, hépatique ou rénal n'ont été observés, et, chaque fois que le LA 6024 a été substitué au LA 6023, les malades ont marqué nettement une meilleure tolérance.

= L'effet antidiabétique est très net, portant aussi bien sur des malades traités par sulfamides, association sulfamides-biguanides, ou insuline. Dans ce dernier cas, 2 malades sur 7 ont été stabilisés par le seul Glucophage-retard, 4 ont été régularisés par l'association insuline + LA 6024 alors que leur équilibre était très instable.

= Autotal : "Cette nouvelle préparation possède toutes les propriétés antidiabétiques et toutes les indications du diméthylbiguanide, y compris son rôle antilipidogène et amaigrissant sur les diabétiques obèses".

C/. Conclusions des auteurs précédents et d'autres cliniciens (PLANCHU et coll. 64, VAGUE et coll. 82)

#### I°) Indications du LA 6024

= Utilisé seul :

- . Obèses pléthoriques diabétiques.
- . Certains diabètes juvéniles.
- . Diabètes avec complications cardio-vasculaires (car d'action très progressive).
- . Diabètes avec insuffisance rénale.

= En association :

- . aux sulfamides : - intolérance aux sulfamides
  - obèses
  - sujets allergiques à l'insuline
  - échec des sulfamides.

à l'insuline : - diabètes insulino-dépendants instables

- diabètes nécessitant de grosses doses d'insuline.

= Il va de soi que le régime alimentaire garde une importance primordiale (DEUIL 27, DEUIL et coll. 30)

## 2°) Tolérance

Elle est très améliorée par rapport au LA 6023 pour lequel les incidents d'intolérance sérieux atteignaient un taux de 25 à 30%.

Ce sont principalement les troubles digestifs : nausées, diarrhées, état saburral des voies digestives, goût métallique dans la bouche, et un certain degré d'anorexie, difficile à chiffrer, car souvent infra-clinique. On note, rarement, des éruptions de type urticarien.

Ces incidents surviennent dans à peu près 10% des cas.

---

## NOS OBSERVATIONS

Nous en présentons 100.

Elles proviennent, à part égale, de la consultation de diabétologie de l'Hôpital Saint-Joseph, de celle du service médical de la gare de Lyon, enfin de dossiers personnels du Docteur DEUIL.

Ces observations n'ont été en aucune manière sélectionnées. Elles représentent le tout-venant des consultations de diabétologie.

Il est nécessaire, en introduction à l'exposé de ces cas cliniques, de souligner quelques points :

= Il a fallu nécessairement exposer ces observations de manière très schématique, ne gardant des faits cliniques que ceux qui concernaient directement notre étude.

= quelques abréviations seront utilisées :

- . SH pour sulfamide hypoglycémiant;
- . HGO pour hyperglycémie provoquée par voie orale.

= nous avons parlé de régime strict lorsque la ration journalière autorisée allait de 800 à 1200 calories, la part de glucides étant comprise entre 90 et 120 g/jour. Lorsqu'il est mentionné : régime, le poids de glucides autorisé est de 150 à 200 g/jour, la ration de 1200 à 1800 calories.



Observation n° 1 : ALA. André

Agé de 48 ans, a pesé 91kg. en 1968, pour 1,70 m.

Pas de diabète familial. Aucun antécédent personnel.

Diabète découvert en août 1968, à l'occasion d'une fissure anale.

L'HGO montre: 1,88 (0'), 3,11 (30'), 3,64 (1h), 3,20 (1h30).

Le 20/1/69, poids 87kg., glycémie 1,88, glycosurie 5g/24h.

Le malade est mis à un régime strict, et reçoit 1 Glucophage-Retard par jour.

Le 8/3/69, poids 81kg., glycémie 1,06, glycosurie 0.

Au total : pour un excès pondéral de 34%, a perdu 6kg. en 7 semaines, soit 3,4 kg. par mois. Tolérance digestive parfaite; très bon équilibre du diabète.

Observation n° 2 : ALM. Aziza

Agée de 57 ans, a pesé 100kg. en 1968, pour une taille de 1,50 m.

A une soeur diabétique et a eu 3 enfants de plus de 4kg. Aucun antécédent personnel.

Diabète découvert à l'occasion d'un traumatisme crânien en octobre 1968.

La glycémie est à 1,36g/l.

Le 14/10/68, pèse 95kg., glycémie 1,26, glycosurie: traces. Est mise à un régime de restriction calorique avec 90g. de glucides, et reçoit 1 Glucophage-Retard/jour.

Le 25/11/68, pèse 90kg., glycémie 1,34, glycosurie 0. Est mise à 2 Glucophages-Retard/jour.

Le 26/12/68, poids 87 kg., glycémie 1,26, glycosurie 0.

Au total : pour un excès pondéral de 90%, a perdu 8 kg. en 11 semaines. Amaigrissement en progression régulière. Parfaite tolérance clinique.

Observation n° 3 : ANA. Antoine

Agé de 47 ans, a pesé 85kg. en 1967 pour 1,70m.

Pas d'antécédent de diabète familial. A eu une tuberculose pulmonaire en 1947 qui a récidivé en 1952.

Diabète découvert en décembre 1968 par examen systématique.

Le 20/1/69, pèse 81,5kg., glycémie 1,05, glycosurie: +.

L'HGO montre: 1,83 à la 30ème min. avec glycosurie, 1,75 à la 1ère heure

Le malade est mis au régime de diabétique obèse (restriction calorique) avec un LA 6024/jour.

Le 24/3/69, poids 78,2kg., glycémie 0,90, glycosurie 0.

Le même traitement est continué.

Le 21/7/69, poids 71,2kg., glycémie 0,84, glycosurie 0.

Au total : pour un excès pondéral de 27%, a perdu 10 kg. en 6 mois (amaigrissement progressif). Très bonne action antidiabétique et parfaite tolérance clinique.

Observation n° 4 : AUS. Philippe

Agé de 45 ans, a pesé 108,5kg. en 1964 pour 1,69m.

Aucun antécédent familial ou personnel.

Diabète découvert en novembre 1964 par examen systématique chez un obèse.

Traité de janvier 1965 à décembre 1967 par Diabinèse + Glucophage, puis par sulfamides et régime amaigrissant: il perd alors 10 kg. en 26 mois.

Le 16/12/68, pèse 113kg., glycémie 1,14, glycosurie 0. Est mis à 2 Glucophage-Retard/jour.

Le 17/3/69, pèse 112,5 kg., glycémie 1,26, glycosurie 0. Régime et traitement sont maintenus.

Le 21/7/69, poids 114,3 kg., glycémie 1,47, glycosurie 4,25g/l.

Au total: pour un excès de poids de 76%, a commencé par perdre 0,5kg. en 3 mois, puis a repris 1,8kg. en 4 mois, cependant que le diabète devenait moins bien équilibré. A noter un amour immodéré du malade pour le fromage. La comparaison de l'efficacité des divers traitements montre qu'il n'y a eu qu'un régime amaigrissant sévère pour faire maigrir ce patient récalcitrant. Parfaite tolérance clinique.

Observation n° 5 : BAV. Jean

Agé de 64 ans, a pesé 80kg. en 1867 pour 1,63m.

Pas d'antécédent de diabète familial.

Diabète découvert en 1960 par examen systématique. Les traitements successifs ne sont pas précisés.

Le 8/2/69, pèse 72kg., glycémie 1,90, glycosurie 9g/l. Mis à un régime comportant 120g. de glucides et à 2 Glucophage-Retard/jour.

Le 9/4/69, poids 71kg., glycémie 1,40, glycosurie 15g/24heures.

Le malade a eu des troubles digestifs: diarrhée, état saburral des voies digestives, d'où réduction à 1 Glucophage-Retard/jour.

Au total: a perdu 1kg. en 2 mois de traitement avec des troubles digestifs nécessitant une diminution de la dose de LA 6024.

Observation n° 6 : BEA. Pierre

Agé de 51 ans, a pesé 102 kg. en 1965 pour 1,78m.

A sa mère diabétique, mais ses quatre enfants ont pesé moins de 4kg. à la naissance.

Le diabète a été découvert en 1960 par examen systématique et les traitements successifs ont relevé de l'homéopathie, sans régime particulier.

Le 7/12/68, poids 99kg., glycémie 1,90, glycosurie 20g/24h. Mis à 2 Glucophage-Retard et 150 g. de glucide. Un bilan pratiqué montre : urée 0,22g/l., cholestérol total 3,02g./l. Le fond d'oeil est normal.

Le 11/1/69, poids 96kg., glycémie 1,42, glycosurie 0. Le malade a ressenti une légère constipation, une nette anorexie, mais ni nausées ni brûlures gastriques. Le même traitement est continué.

Le 12/4/69, poids 94kg., glycémie 1,70, glycosurie 1.

Le 9/10/69, revient de vacances : poids 95kg., glycémie 1,57, glycosurie 0. Le bilan biologique montre: urée 0,35g./l, cholestérol total 2g.60/l.

Au total: pour un excès de poids de 38%, a perdu 5 kg. en 4 mois, mais a repris 1 kg. en 6 mois. Parfaite tolérance biologique, mais légers troubles digestifs n'ayant pas imposé l'arrêt du traitement.

Observation n° 7 : BED. Aline

Agée de 77 ans, a pesé 96 kg. en 1961 pour 1,60m.

Son mari est diabétique. Elle n'a pas eu d'enfant. Elle est suivie pour une petite HTA avec légère HVG.

Le diabète a été découvert en septembre 1967 au cours d'un bilan pratiqué pour ulcères variqueux.

Traitée pendant 3 mois par 2 Glucophage/jour, elle perd 3 kg.

Le 7/12/67, pèse 89 kgs, glycémie 1,55, glycosurie 0. La TA est à 24/12, le fond d'oeil montre quelques croisements, l'urée est à 0,35, le cholestérol total à 2,25, la lipémie à 5,30. La malade est mise à 150 g. de glucides et 2 Glucophage-Retard/jour.

Le 4/4/68, poids 86 kg., glycémie 1,55, glycosurie 0. On continue.

Le 17/9/68, poids 86 kgs, glycémie 1,55, glycosurie 0. On essaye de mettre la malade à 3 ANP 3310.

Le 21/1/69, poids 88kg., glycémie 1,60, glycosurie 0. On remet la patiente à 2 Glucophage-Retard.

Le 22/11/69, poids 84kg., glycémie 0,93, glycosurie 0. Le bilan pratiqué montre: urée 0,40, cholestérol total 1,90, lipides totaux 5,25.

Au total: au cours du premier essai thérapeutique par le LA 6024, le poids reste stable pendant 4 mois, puis la malade perd 3 kg. en 5 mois. L'amaigrissement est immédiat au cours du second essai, et est en progression linéaire pendant 10 mois (0,4kg/mois). La tolérance, tant clinique que biologique, est parfaite.

Observation n° 8 : BER. François

Agé de 63 ans, a pesé 93 kg. en 1957 pour une taille de 1,70m.

Aucun antécédent n'est à noter.

Le diabète est découvert en 1946. Le malade est traité par des sulfamides hypoglycémisants avec un équilibre satisfaisant du diabète.

Le 3/2/69, poids 84 kg., glycémie 2,28, glycosurie 2g./24 heures. Le traitement associe régime amaigrissant et 2 LA 6024/jour.

Le 17/3/69, poids 82,4kg., glycémie 2,56, glycosurie 0.

Le 19/5/69, poids 83,9kg., glycémie 1,90, glycosurie 35g./24h. On apprend que le malade a supprimé spontanément 1 de ses 2 comprimés. Il est remis à 2 Glucophage-Retard/jour.

Le 21/7/69, poids 83,3 kg., glycémie 1,21, glycosurie 0.

Au total: pour un excès pondéral de 29%, a perdu 1,6 kg. pendant les 6 premières semaines de son traitement, puis a regrossi par négligence de sa part. Son poids est ensuite resté à peu près stable. (perte de 0,6kg. en 2 mois). Bon résultat sur le diabète, parfaite tolérance digestive.

Observation n° 9 : BER. Roger

Agé de 56 ans, pèse 89 kg. pour 1,65m.

Aucun antécédent. Le diabète est découvert en avril 1969 par examen systématique d'urines.

Le 5/5/69, poids 89 kg., glycémie 1,67, glycosurie 0. Le malade est mis à 1 Glucophage-Retard et 120 g. d'hydrates de carbone.

Le 9/6/69, poids 89 kg., glycémie 1,52, glycosurie 0.

Le 7/7/79, poids 81,5 kg., glycémie 0,91, glycosurie 0.

Au total: très bon amaigrissement, mais ayant débuté un mois après la mise en route du traitement (rôle du régime ?). Parfaite tolérance digestive. Très bon équilibre du diabète.

Observation n° IO : BLA. Jean

Agé de 63 ans, a pesé 104 kg. (1960) pour 1,78m.

Pas d'antécédent de diabète familial. Le malade a eu une phlébite compliquée d'embolie pulmonaire, et s'est fait opérer d'une double hernie inguinale.

Le diabète a été découvert en 1960 à l'occasion d'une polydypsie.

Il a été traité successivement par Dolipol, Diabinèse, Glucidoral, et a fait deux infarctus du myocarde (1963 et 1968).

Hospitalisé en février 1969, il est mis au Glucophage-Retard (3 c./jour) grâce auquel il passe, en 2 semaines, de 87 kg. à 85 kg., au prix de gros troubles digestifs (nausées, diarrhée) obligeant à arrêter le traitement et à passer aux sulfamides hypoglycémiants.

Au total: très bonne action, mais gros troubles digestifs nécessitant l'arrêt du traitement.

Observation n° II : BOD. Brise

Agée de 67 ans, poids maximum 105 kg. (1948) pour 1,63m.

Aucun antécédent personnel, mais a eu un fils de 5 kg.

Le diabète a été découvert en 1951 à l'occasion d'une furonculose et des signes cardinaux de la maladie. Il a été traité depuis lors par l'insuline (abusivement).

Le 24/5/68, elle est adressée dans le service par la consultation d'ophtalmologie pour mauvais équilibre du diabète. Son état oculaire est sévère: cataracte gauche opérée compliquée d'un glaucome, et, au fond d'oeil, flaqes hémorragiques avec aspect de rétinopathie diabétique au stade III.

La glycémie est 2,92, la glycosurie nulle, le poids de 95 kg. Elle est mise à un régime comportant 100 g. de glucides et 3 ANP 3310.

Le 23/9/68, poids 96 kg., glycémie 2,68, glycosurie 4,5 g/24 h. On la met à 3 Glucophage-Retard par jour, le régime restant le même.

Le 18/3/69, poids 93kg., glycémie 1,60, glycosurie 0.

Au total: bon effet amaigrissant, parfaite tolérance digestive, très bonne activité antidiabétique.

Observation n° I2 : BOI. René

Agé de 48 ans, a pesé 90 kg. (1968) pour 1,75m.

Aucun antécédent personnel, ni de diabète familial.

Découverte du diabète par examen systématique en février 1968.

Le 11/3/68, poids 88,7kg., glycémie 1,48, glycosurie 0.

L'HGO montre: 1,24 (15'), 2,0 (30'), 2,14 (45'), 1,74 (90'). Le malade est mis au régime de diabétique obèse et 2 ANP 3310.

Le 14/10/68, poids 89,9 kg., glycémie 1,30, glycosurie 0, acétone +++++. Le malade est alors mis à 2 Glucophage-Retard/jour.

Le 20/1/69, poids 87,1, glycémie 1,05, glycosurie et acétone 0.

Le 19/5/69, poids 86,7 kg., glycémie 1,15, glycosurie 0.

Au total: pour un excès pondéral de 30%, l'amaigrissement est de 3,2kg. en 7 mois; la perte de poids est plus marquée pendant les 3 premiers mois (0,9 kg./mois) que pendant les 4 derniers (0,1 kg./mois). Très bon contrôle du diabète. Parfaite tolérance digestive.

#### Observation n° 13 : BOR. Roger

Agé de 36 ans, ce malade a pesé 94 kg. en 1968 pour 1,66m.

Aucun antécédent de diabète familial. Le malade a eu plusieurs crises de sciatique.

Le diabète a été découvert en mars 1969 par examen systématique chez un obèse.

Le 14/4/69, poids 92,4kg., glycémie 1,14, glycosurie 0.

L'HGO montre : 1,14 (15'), 1,63 (30'), 2,16 (45'), 2,40 (60'), 0,94 (90').

Le malade est mis à 1 Glucophage-Retard par jour avec régime restrictif.

Le 2/6/69, poids 92 kg., glycémie 1,08, glycosurie 0.

Au total : pour un excès pondéral de 50%, le malade n'a perdu que 0,4kg. en 6 semaines soit 0,28 kg./mois : amaigrissement donc négligeable. Aucun trouble digestif, bon équilibre du diabète.

#### Observation n° 14 : BOU. Daniel

Agé de 45 ans, ce malade a pesé 100kg. (1965) pour 1,78m.

Aucun antécédent n'est à noter.

Diabète découvert en 1967 à l'âge de 43 ans.

Mis à 2 Glucophage-Retard plus régime restrictif le 18/9/67 : poids 93,5 kg., glycémie 2,48, glycosurie 42g./litre.

Le 23/10/67, a pris 0,8 kg. tandis que la glycémie est à 1,38. On le met alors à 3 LA 6024/jour.

Il perd alors 4,5 kg. en 4 mois, 1,4 kg. en 4 mois, 0,6 kg. en 4 mois, regagne 1,5 kg. en 5 mois et enfin perd 1,5 kg. pendant les 4 derniers mois, cependant que son diabète est parfaitement équilibré.

Au total : a perdu 5,7 kg. en 22 mois de traitement ininterrompu, avec des alternances de gain et de perte de poids, ce qui sous-entend un régime mal suivi. Un bilan biologique pratiqué a montré une parfaite tolérance au produit. Le diabète a été très bien équilibré, dès la mise en route du traitement.

#### Observation n° 15 : BRE. Marie-Thérèse

Agée de 57 ans, la malade a pesé 87 kg. en 1966 pour une taille de 1,58m.

Aucun antécédent personnel ou de diabète familial.

Découverte du diabète en novembre 1967. Traitement: 2 Dolipol/jour.

Le 17/6/68, poids 81 kg., glycémie 1,98, glycosurie 14 g./h. On donne alors 2 Glucophage-Retard avec un régime restrictif.

Le 14/10/68, poids 78 kg., glycémie 2,50, glycosurie 14 g./h.

Le 27/1/69, poids 80 kg., glycémie 2,17, glycosurie 8 g./24h. La malade avoue facilement de gros écarts de régime.

Au total : Perte de 1 kg. en 7 mois de traitement, mais l'analyse montre un amaigrissement de 3 kg. pendant les 4 premiers mois, et un gain de 2 kg. ensuite par écart de régime. La tolérance clinique est parfaite, cependant le diabète n'est pas très bien équilibré.

Observation n° 16 : BRE. René

Agé de 65 ans, ce malade a pesé 100 kg. en 1966 pour 1,71m.

Aucun antécédent de diabète familial, mais hépatite en 1924.

Le diabète est découvert en avril 1967 lors d'un examen systématique pratiqué en urgence pour péritonite appendiculaire gangréneuse : glycémie à 2 g., sucre et corps cétoniques dans les urines. Pendant la phase post-opératoire, est mis à 30 unités d'insuline ordinaire, puis à un régime restrictif et sulfamides hypoglycémiant. Son poids reste stable à 95 kg. en 10 mois de traitement.

Le 26/3/68, poids 95 kg., glycémie 2 g., glycosurie 8g./24 h. Le malade est mis à un régime restrictif et à 2 LA 6024/jour.

Il commence par prendre 1 kg. en 3 mois; son poids reste stable pendant 5 mois, puis il perd brusquement 5 kg. en 4 mois et finit par reprendre 1 kg. pendant les 8 derniers mois. Son taux de cholestérol total est passé, en 20 mois, de 1,70 g. à 1,47 g./litre. La glycémie est stable vers 1,30 g., la glycosurie nulle, la tolérance digestive excellente.

Au total : Amaigrissement net pendant la seule période d'observance du régime. Tolérances clinique et biologique parfaites, très bon contrôle du diabète.

Observation n° 17 : BUR. Marcel

Agé de 53 ans, poids maximum 95 kg. en 1962 pour 1,73m.

Sa mère est diabétique. Pas d'antécédent personnel.

Découverte du diabète en 1967 par examen systématique.

Le 22/1/68, poids 85,2 kg., glycémie 1,28, glycosurie 0. Le malade est mis à un régime strict et à 1 Glucophage/jour.

Le 25/3/68, poids 82 kg., glycémie à 1,22, glycosurie 0. On passe à 2 Glucophage-Retard/jour.

Le 22/7/68, poids 84 kg., glycémie 1,28, glycosurie 0. Le malade a ressenti de gros troubles digestifs : diarrhée, brûlures gastriques, obligeant à l'arrêt du Glucophage-Retard.

Au total : ECHEC du médicament par troubles digestifs. A noter cependant un bon équilibre du diabète.

Observation n° 18 : CHA. Jean

Agé de 46 ans, ce malade a pesé 74 kg. en 1962 pour 1,70m.

Sa mère est diabétique. Diabète découvert en 1962 par examen systématique, traité par le régime seul, d'ailleurs très mal suivi, puis par association de SH + Biguanide. Son poids passe, en 19 mois, de 69,5 kg. à 71,5 kg.

Le 15/2/69, poids 71,5 kg., glycémie 2,48, glycosurie 30 g./24 heures. Le malade est mis à un régime de 1200 calories avec 3 Glucophage-Retard par jour.

Le 24/4/69, poids 68 kg., glycémie 1,66, glycosurie 0.

Au total : Amaigrissement de 3,5 kg. en 9 semaines (1,6 kg. par mois). Equilibre du diabète et tolérance clinique sont parfaits.

Observation n° 19 : CHE. Marcelle

Agée de 60 ans, a pesé 70 kg. en 1960 pour 1,40m.

Aucun antécédent de diabète familial.

Découverte du diabète en 1959 par polydipsie et amaigrissement. Le traitement instauré associe régime, sulfamide et biguanide. A noter une insuffisance cardiaque compensée avec foie palpable.

Le 8/7/69, poids 59 kg., glycémie 1,96, glycosurie 3 g./litre. L'ECG montre des séquelles d'infarctus étendu sans qu'il y ait eu de traduction clinique; le fond d'oeil des opacités cristalliniennes, des artères de calibre irrégulier, mais pas d'hémorragies; la TA est à 18/10; la numération-formule est normale. On met la malade à 2 Glucophage-Retard et à un régime strict.

Le 21/8/69, poids 56 kg., glycémie 2,20, glycosurie 0. On passe à 3 Glucophage-Retard par jour.

Le 25/10/69, poids 55 kg. glycémie 2,20, glycosurie 0. La numération-formule est toujours normale, la TA à 16/9.

Au total : pour un excès pondéral de 40%, amaigrissement de 4 kg. en 15 semaines (1,1 kg./mois), plus net en début de traitement (3 kg. en 6 semaines) qu'à la fin (1 kg. en 2 mois). L'équilibre du diabète est satisfaisant, la tolérance au produit parfaite.

Observation n° 20 : CHE René

Agé de 53 ans, a pesé 100 kg. en 1966 pour 1,74m.

Aucun antécédent.

Diabète découvert en 1967 par examen systématique, traité d'abord par régime restrictif seul, ce qui lui fit perdre 0,9 kg. en 3 semaines.

Le 11/12/67, poids 95,2 kg., glycémie 1,35, glycosurie 0. Le malade est mis à 1 Glucophage-Retard par jour pendant 18 mois. Il commence par perdre 3,8 kg. en 2 mois puis reprend régulièrement du poids pendant 16 mois jusqu'à ce qu'il se retrouve sensiblement à son poids initial.

Le 27/6/69, poids 94,700 kg. glycémie 1,01, glycosurie 0.

Au total : Bon amaigrissement au début, chez un malade suivant correctement son régime. Il est probable que la dose de LA 6024 a été insuffisante. Tolérance clinique parfaite, très bon effet anti-diabétique.

Observation n° 21 : CHE. Lucien

Agé de 31 ans, mesurant 1,70m., ce malade pèse 103 kg. en 1968, après 3 ans de traitement sulfamidé.

Le 2/12/68, poids 103 kg., glycémie 1,46, glycosurie 0. L'HGO est franchement diabétique : 2,02 (30'), 2,76 (60'), 2,80 (120'). Le malade est mis à un régime de 800 calories et à 1 Glucophage-Retard par jour.

Le 18/1/69, poids 93 kg., glycémie 1,25, glycosurie 0; à noter une très forte constipation au tout début du traitement, ayant disparu rapidement, sans autre trouble digestif.

Le 15/5/69, poids 93 kg., glycémie 1,25, glycosurie 0.

Au total : Amaigrissement remarquable : 10 kg. en 6 semaines sans suite. Equilibre du diabète et tolérance clinique excellents (hors une constipation au début du traitement).

Observation n° 22 : CHO. Georges

Agé de 65 ans, a pesé 92 kg. en 1963 pour 1,74m.

Ni diabète familial ni antécédents personnels.

Diabète découvert en 1963 par examen systématique, traité de mai 1965 à décembre 1968, successivement par régime amaigrissant associé à sulfamide, biguanide, et sulfamide + biguanide. Son poids passe pendant cette période de 84 à 85 kg.

Le 21/12/68, poids 85 kg., glycémie 1,84, glycosurie 10 g./24 heures. On met le malade à 1 Glucophage-Retard. (à noter une neutropénie à 3800 due aux sulfamides hypoglycémiants).

Le 1/2/69, poids 82 kg., glycémie 1,60, glycosurie 0. Le malade est constipé depuis le début du traitement. On le met à 2 Glucophage-Retard.

Le 7/4/69, poids 78,5 kg., glycémie 1,76, glycosurie 6 g./24 heures. Ses troubles digestifs ont disparu.

Au total : Très bon amaigrissement en progression régulière, légère constipation au début du traitement, équilibre satisfaisant du diabète.

Observation n° 23 : COH. Jacob

Agé de 56 ans, a pesé 85 kg. en 1962 pour 1,62m.

Sa mère est diabétique. A un psoriasis, dont le traitement n'a pas comporté de corticoïdes.

Diabète découvert en 1963, traité par S.H. jusqu'en 1968, le poids passant de 81 à 83 kg.

Le 31/5/68, poids 83 kg., glycémie 1,47, glycosurie 6 g./24 heures. On le met à 1 Glucophage-Retard par jour et au régime.

Le 20/9/68, poids 82 kg., glycémie 1,64, glycosurie 0.

Le 18/3/69, poids 78 kg., glycémie 1,46, glycosurie 0: il se sent très en forme.

Au total : Après 4 mois de latence, amaigrissement de 4 kg. en 6 mois. Action antidiabétique et tolérance clinique sont excellentes.

Observation n° 24 : COH. Maud

Agée de 72 ans, a pesé 77 kg. en 1965 pour 1,55m.

A une fille diabétique et a été ménopausée à 40 ans (1937).

Diabète découvert en 1965 à l'occasion d'une soif intense : glycémie 3g., glycosurie 17 g./24 heures. Les traitements successifs ne sont pas connus.

Le 7/3/68, poids 70 kg., glycémie 1,74, glycosurie 15 g./24 heures. Le fond d'oeil montre une rétinite pigmentaire, sans signes de rétinopathie diabétique. Le traitement instauré comprend régime + 1 Glucophage-Retard par jour.

Le 27/6/68, poids 71 kg., glycémie 1,70, glycosurie 0.

Le bilan pratiqué montre : urée 0,53, cholestérol 2,46.

Le 25/9/68, poids 70 kg., glycémie 1,40, glycosurie 0. La malade est mise à 2 ANP 3310.

Le 21/1/69, poids 71 kg., glycémie 1,28, glycosurie 0. On la remet à 1 Glucophage-Retard, car elle a présenté des phénomènes cutanés d'allergie avec l'Anphar.

Le 15/10/69, poids 71 kg., glycémie 1,30, glycosurie 0. Le bilan montre : urée 0,40, cholestérol 2,37.

Au total : Effet amaigrissant nul, action antidiabétique et tolérance clinique excellentes.

Observation n° 25 : COR. Yves

Agé de 63 ans, a pesé 100 kg. en 1964 pour 1,72m.

Diabète découvert en 1966 par examen systématique, traité par sulfamides hypoglycémiants.

Le 23/4/68, poids 91 kgs, glycémie 1,88, glycosurie 0. En raison de diarrhée, il est mis à 2 Glucophage-Retard par jour.

Le 23/5/69, poids 91 kg., glycémie 1,30, glycosurie 0.

Au total : Après avoir maigri de 4 kg. en 3 mois grâce au Glucophage, son poids reste stable pendant le traitement au Glucophage-Retard, qui est cependant mieux toléré. Très bon équilibre du diabète.

Observation n° 26 : CRE. Jacques

Agé de 33 ans, a pesé 83 kg. en 1965 pour 1,70m.

Diabète découvert en 1966 lors d'un accident de voiture : glycémie à 1,80g./l. Les traitements successifs ne sont pas précisés.

Le 16/4/69, poids 76 kg, glycémie 1,60, glycosurie 11 g./l. Le malade est mis à un régime restrictif et 2 Glucophage-Retard/jour. Il avoue fumer et boire beaucoup.

Le 20/5/69, poids 72 kg., glycémie 1,14, glycosurie 0. On ne lui donne plus qu'un seul comprimé par jour, car il a de la diarrhée avec 2.

Le 9/12/69, poids 72 kg., glycémie 1,36, glycosurie 0.

Au total : Bon amaigrissement pendant le premier mois du traitement, puis le poids stagne en raison d'excès alimentaires vraisemblables. Troubles digestifs réduits par la diminution de la dose. Très bon équilibre du diabète.

Observation n° 27 : DAN Aurélie

Agée de 48 ans, a pesé 90 kg. en 1963 pour 1,61m.

A été hystérectomisée pour fibrome à 41 ans.

Diabète découvert en janvier 1969 par examen systématique, traitée par sulfamide: elle perd 1 kg. en 6 semaines.

Le 24/3/69, poids 85 kg., glycémie 1,34, glycosurie 0. On lui donne 2 Glucophage-Retard et un régime strict.

Le 10/6/69, poids 83 kg., glycémie 1,05, glycosurie 0. Son cholestérol total est à 2,36, ses lipides à 8,50 g./litre.

Le 17/11/69, poids 78 kg., glycémie 0,96, glycosurie 0. Le cholestérol est monté à 2,82 et les lipides à 10,90 g./l.

Au total : Amaigrissement important et régulier, très bonne tolérance clinique, diabète bien équilibré. Cependant, on assiste à l'ascension des taux lipidiques.

Observations n° 28 : DAU. Louis

Agé de 60 ans, a pesé 84 kg. en 1968 pour 1,71m.

A une grand-père et une tante maternelle diabétiques.

Diabète découvert en novembre 1968 par examen systématique. Il a pris 4 kg. de 1967 à 1968.

Le 27/11/68, poids 84 kg., glycémie 1,21, glycosurie 10 g./24 heures. Fond d'oeil et ECG sont normaux, la tension artérielle est à 18/9. Il s'agit donc d'un diabète pléthorique discret, à faire maigrir : régime strict et 2 Glucophage-Retard par jour.

Le 9/1/69, poids 78 kg., glycémie 1,10, glycosurie 0. On passe à 1 Glucophage-Retard par jour.

Le 25/4/69, poids 71 kg., glycémie 1,30 (post-prandiale).

Le 5/9/69, poids 68 kg., glycémie 0,97, glycosurie 0. On arrête le traitement, le diabète étant guéri.

Au total : Amaigrissement spectaculaire de 16 kg. en 1 an. Parfaite tolérance clinique au Glucophage-Retard.

Observation n° 29 : DEL. Blanche

Agée de 60 ans, a pesé 80 kg. pour 1,55m.

A eu un enfant de 4,5 kg. Ictère à 57 ans (1966).

Diabète découvert en 1963 par examen systématique, traité depuis avril 1966 par régime et sulfamides hypoglycémiants, grâce auxquels elle perd 4 kg. en 19 mois.

Le 13/II/67, poids 68,5 kg., glycémie 1,68, glycosurie 0. La malade est mise à 2 Glucophage-Retard par jour.

Le 22/6/67 : après 7 mois de traitement, son poids est inchangé à 68,5 kg., tandis que sa glycémie est à 1,44 et sa glycosurie nulle.

Au total : Amaigrissement nul, très bonne tolérance clinique, bon effet antidiabétique.

Observation n° 30 : DEM. Fernande

Agée de 56 ans, a pesé 75 kg. en 1965 pour 1,76m.

Est hypertendue, et a une insuffisance coronarienne chronique.

Diabète découvert en 1967 à l'occasion d'une polydipsie, traité par régime + 2 Glucidoral.

Le 7/I/69, poids 68 kg., glycémie 1,68, glycosurie 0. On met la malade à 2 Glucophage-Retard par jour.

Le 19/5/69, poids 62 kg., glycémie 1,80, glycosurie 0.

Au total : Bon amaigrissement (6 kg. en 4 mois). Equilibre du diabète et tolérance digestive sont parfaits.

Observation n° 31 : DEM. Catherine

Agée de 66 ans, a pesé 87 kg. en 1968 pour 1,53m.

Diabète découvert en mars 1969 par signes cardinaux.

Le 22/3/69, poids 68 kg., glycémie 1,54, glycosurie 25 g./24 heures. Mise à 1 Dolipol + 2 Glucophage-Retard et régime strict.

Le 31/5/69, poids 65 kg., glycémie 1,54, glycosurie 0. On passe à 2 Glucidoral / 2 Glucophage-Retard.

Le 7/6/69, poids 65 kg., glycémie 1,30, glycosurie 0.

Au total : Amaigrissement de 3 kg. au début du traitement, puis nul après. Diabète bien équilibré. Très bonne tolérance digestive.

Observation n° 32 : DER. Pierre

Agé de 58 ans, a pesé 78 kg. en 1958 pour 1,76m.

Sa mère est diabétique. Il a un petit syndrome parkinsonien.

Diabète découvert en 1958, traité seulement en février 1967 par S.H., grâce auxquels il prend 5 kg. en 22 mois.

Le 26/12/68, poids 80 kg., glycémie 1,34, glycosurie 0. L'urée sanguine est à 0,40, le cholestérol à 2,36. Il est mis à 1 Glucophage-Retard par jour.

Le 27/5/69, poids 74 kg., glycémie 1,59, glycosurie 0. L'urée a grimpé à 0,49, le cholestérol à 3,40. Le traitement a entraîné quelques douleurs gastriques et une légère anorexie, la première semaine du traitement.

Au total : Amaigrissement de 6 kg. en 5 mois, au prix de légers troubles digestifs. Bon équilibre du diabète, tolérance biologique moyenne.

Observation n° 33 : DES. Marthe

Agée de 67 ans, a pesé 70 kg. en 1967 pour 1,62m.

Diabète découvert en 1963 par amaigrissement, soif, troubles de la vision et plaie du pied : poids 66 kg., glycémie 2,47, glycosurie 92g./24 h., rétinite au stade III. Hospitalisée, elle est traitée dès sa sortie et pendant 4 ans par S.H., grossissant de 4 kg.

Le 18/9/67, poids 70 kg., glycémie 2 g., glycosurie 0. Elle est mise à 2 Glucophage-Retard/jour.

Elle ressent quelques brûlures d'estomac qui disparaissent en 15 jours, sans autres troubles. Elle commence par perdre 2 kg. en 4 mois qu'elle reprend, puis perd 3, puis 1 kg. en 3 mois chaque fois.

Au total : Les fluctuations du poids semblent dues à un régime plus ou moins bien observé. Petits troubles digestifs sans lendemain, diabète bien équilibré.

Observation n° 34 : DES. Jacqueline

Agée de 42 ans, poids maximum 68 kg. en 1957 pour 1,70m.

Pas d'hérédité diabétique, mais a eu 4 enfants de plus de 4,5 kg.

Diabète découvert par examen systématique pour gros enfants (au troisième seulement) en 1958 : glycémie 1,18, glycosurie 50 g./24 h., TA II/7, protéinurie nulle, ceci à 7,5 mois de grossesse. Cette malade a été traitée par SH pendant 10 ans avec régime comportant 150 g. de glucides; son poids passe de 61 kg. (juillet 1958) à 67 (octobre 1968).

Le 23/10/68, poids 65 kg., glycémie 0,92, glycosurie 4 g./24 heures. On le met à 2 Glucophage-Retard par jour.

Le 29/1/69, poids 62 kg., glycémie 1,25, glycosurie 0. Bonne tolérance digestive, mais anorexie.

Le 14/5/69, poids 60,5 kg., glycémie 1,25, glycosurie nulle.

Le 19/11/69, poids 60 kg., glycémie 1,23, glycosurie 0.

Au total : pour un excès pondéral de 3%, amaigrissement total de 7 kg. en 13 mois, rapide au début (5kg. en 3 mois) plus lent à la fin. Anorexie nette ayant disparu rapidement. Diabète très bien équilibré.

Observation n° 35 : DEV. Pierre

Agé de 22 ans, a pesé 78,5 kg. en 1966 pour 1,65m.

Pas d'hérédité diabétique. A eu un ictère à 3 ans et une appendicite aiguë perforée à 16 ans.

Diabète découvert par examen systématique lors du passage devant le conseil de révision en 1966 : non réformé n'a pas reçu de traitement.

Le 4/3/68 : a des malaises vers 18 heures avec céphalées et sueurs. Il est mis à l'association SH + Biguanide et régime avec 130 g. de glucides. Grâce à ce traitement, il gagne 1 kg. en 20 mois, mais son diabète est parfaitement équilibré : glycémie 1 g./litre, glycosurie 0.

Le 17/2/69 : pèse 67 kg. et est mis à 3 Glucophage-Retard par jour.

Le 10/5/69, poids 66 kg., glycémie 1,25, glycosurie 12 g./24 heures. Il est mis à 2 Glucophage-Retard par jour, car il a ressenti quelques nausées avec 3 comprimés.

Le 19/5/69, poids 65 kg., glycémie 1 g., glycosurie 0.

Au total : pour un excès pondéral de 10%, a maigri de 2 kg. en 3 mois. A noter quelques nausées avec 3 comprimés par jour ayant disparu avec la réduction de la dose, mais ayant entraîné un léger déséquilibre du diabète.

Observation n° 36 ; DIW. Albert

Agé de 64 ans, a pesé 112 kg. en 1957 pour 1,82m.

Lourde hérédité : père, frère, oncle diabétiques.

Diabète découvert en 1957 par examen systématique et traité par SH.

Il perd 4 kg. de 1963 à 1968.

Le 18/10/68, poids 95 kg., glycémie 1,60, glycosurie nulle. Mis à 2 Glucophage-Retard et régime strict. Le fond d'oeil est normal.

Le 20/12/68, poids 92 kg., glycémie 1,70, glycosurie 6 g./24 heures.

Le 13/3/69, poids 88 kg., glycémie 1,95, glycosurie 6 g./24 heures.

Le 17/9/69, poids 90 kg., glycémie 2,10, glycosurie 0. Le malade avoue des excès alimentaires.

Au total : a perdu 5 kg. en 11 mois de traitement, mais les écarts de régime avoués faussent les chiffres. Diabète moyennement équilibré. Très bonne tolérance digestive.

Observation n° 37 : DOU. Roland

Agé de 52 ans, poids maximum 93 kg. en 1966 pour 1,70m.

Diabète découvert en novembre 1968. aurait eu du sucre dans les urines en 1963, et une glycémie à 1,20 g. en 1960 : ni traitement, ni surveillance.

Le 16/11/68, poids 90 kg., glycémie 1,02, glycosurie 3 g./litre.

L'HGO montre : 1,90 (30'), 2,10 (45'), 1,98 (60'), 1,54 (90'). Le malade est mis à 130 g. de glucides et 1 Glucophage-Retard/jour.

Le 23/12/68, poids 85 kg., glycémie 1 g., glycosurie 13 g./24 heures.

Le 27/1/69, poids 84 kg., glycémie 1,04, glycosurie 0.

Le 31/5/69, poids 79 kg., glycémie 1,10, glycosurie 0. Pas de complications dégénératives au bilan.

Au total : pour un excès pondéral de 38%, a perdu 11 kg. en 6 mois, rapidement (5kg. le premier mois) puis plus lentement. Tolérance digestive et équilibre du diabète exemplaires.

Observation n° 38 : DUR Edmond

Agé de 47 ans, a pesé 115 kg. pour 1,77m. en 1963.

Diabète découvert par examen systématique en novembre 1963 : le malade est hospitalisé à Saint-Joseph : il perd 17 kg. en 4 mois. Traité successivement par SH + Biguanides, et régime strict, il regagne 5,4 kg. en 5 ans, car il ne suit aucun régime.

Le 14/10/68, poids 103,4 kg., glycémie 2,78, glycosurie 0. Il est mis à 3 Glucophage-Retard par jour, plus régime d'obèse diabétique.

Le 16/12/68, poids 105,5 kg., glycémie 2,90, glycosurie 200 g./24 heures. On apprend que le malade a arrêté son traitement et qu'il ne veut plus entendre parler de régime.

Au total : grossit de 2,1 kg. en 2 mois de non-traitement. On ne peut guère savoir si le Glucophage-Retard a été bien supporté !

Observation n° 39 : FAB Joseph

Agé de 60 ans, a pesé 92 kg. en 1967 pour 1,64m.

Pas d'hérédité diabétique; a eu une fracture du bassin et du coccyx dans un accident de la voie publique en 1960.

Diabète découvert en 1968 à l'occasion d'un furoncle et d'une crise douloureuse du flanc gauche.

Le 17/2/69, poids 90 kg., glycémie 2,24, glycosurie 68 g./24 heures. Mis à régime strict et 3 Glucophage-Retard par jour.

Le 3/3/69, poids 88 kg., glycémie 1,68, glycosurie 0.

Le 7/4/69, poids 85 kg., glycémie 1,80, glycosurie 0.

Au total : Perte de 5 kg. en 6 semaines. Diabète assez bien équilibré, tolérance digestive parfaite.

Observation n° 40 : FEL. Claude

Agé de 45 ans, a pesé 89 kg. en 1967 pour 1,76m.

Hérédité : tante paternelle diabétique.

Diabète découvert par examen systématique en 1968. Traité pendant 2 mois par 1'ANP 3310, le malade maigrit de 8 kg., en partie par régime trop restrictif (il est médecin).

Le 21/12/68, poids 75 kg., glycémie 1,15, glycosurie 0. Il est mis à 1 Glucophage-Retard par jour. Il perd alors 2 kg. en 1 mois, puis son poids reste stable pendant les 4 derniers mois du traitement. Son diabète est très bien équilibré, et on ne note aucun trouble digestif.

Au total : Bon amaigrissement, sans troubles d'aucune sorte.

Observation n° 41 : FER. Emile

Agé de 56 ans, a pesé 104 kg. pour 1,70m.

Sa grand-mère paternelle était diabétique; son petit-fils l'est aussi (traité par l'insuline).

Diabète découvert en 1957 par examen systématique, traité par Dolipol, puis Dolipol + Glucophage. Son poids oscille de 82 à 79 kg. de 1957 à 1965. Il disparaît de la consultation jusqu'en 1969.

Le 22/2/69, poids 86 kg., glycémie 2,16, glycosurie 8,45/24 h. Il est mis à 3 Glucophage-Retard par jour, et 170 g. de glucides.

Le 3/5/69, poids 84 kg., glycémie 1,60, glycosurie 9 g./24 heures. Le régime est plus ou moins bien suivi.

Au total : pour un excès pondéral de 32%, l'amaigrissement est de 2 kg. en 10 semaines, malgré des écarts de régime qui expliquent l'équilibre médiocre du diabète. Parfaite tolérance digestive.

Observation n° 42 : FIS. Georgette

Agée de 57 ans, cette malade a pesé 102 kg. en 1968 pour 1,60m.

Hystérectomisée pour cancer du col en 1962, a eu un ulcère de jambe en 1967, au cours duquel a été découvert son diabète. Celui-ci a été traité d'abord par sulfamide.

Le 22/12/68, poids 98 kg., glycémie 1,47, glycosurie 0. On passe à 2 Glucophage-Retard par jour et régime restrictif.

Le 22/6/69, poids stable à 85 kg., glycosurie 5 g./24 heures. Comme elle se plaint de troubles digestifs, on passe à 3 Glucophage.

Le 14/12/69, poids 87 kg., glycémie 1,10, glycosurie 0. On repasse au Glucophage-Retard (2 c./jour). La malade a arrêté son traitement au bout de la première semaine, en raison de nausées ++, diarrhée +, anorexie ++.

Au total : pendant le premier essai thérapeutique, a perdu 13 kg. en 6 mois, avec parfait équilibre du diabète, sans intolérance digestive. Par contre, a eu d'importants troubles digestifs dès le début du second essai, nécessitant l'arrêt du traitement. On s'explique mal ce changement de tolérance.

Observation n° 43 : FOU. Gabriel

Agé de 48 ans, a pesé 87 kg. pour 1,65m., lors de la découverte du diabète par examen systématique en octobre 1968.

Pas d'hérédité diabétique, ni d'antécédent personnel.

Le 25/II/68, poids 86,7, glycémie 1,98, glycosurie 0. On donne alors 2 Glucophage-Retard par jour et un régime restrictif.

Le malade perd 3,2 kg. en 2 mois, puis 1,4 kg. en 2 mois, puis 0,5 kg. en 4 mois, cependant que son diabète est très bien équilibré (glycémie 1,10, glycosurie 0).

Au total : pour un excès pondéral de 40%, amaigrissement de 5,1 kg. en 8 mois, rapide au début, plus lent ensuite. Parfait équilibre du diabète, très bonne tolérance digestive.

Observation n° 44 : GAB. Hélène

Agée de 65 ans. Poids maximum 75 kg. (1958) pour 1,57m.

Est hypertendue (20/13), tachycardique, a des oedèmes malléolaires et une hépatomégalie.

Diabète découvert en 1964 par ses signes cardinaux : glycémie 3,10, glycosurie 21 g./24 heures. Traitée par Dolipol + Diabinèse depuis cette date.

Le 3/2/69, poids 67 kg., glycémie 2,10, glycosurie 0. Mise à un régime restrictif et 3 Glucophage-Retard.

Le 9/6/69, poids 65 kg., glycémie 1,70, glycosurie 11 g./24 heures. Régime fantaisiste avoué par la malade.

Au total : Amaigrissement de 2 kg. en 4 mois, cependant que le diabète est mal équilibré. Aucun trouble digestif n'est à noter.

Observation n° 45 : GAR. Eugénie

Agée de 65 ans, a pesé 72 kg. en 1953 pour 1,64m.

A eu un fils de 4,75 kg. pas d'antécédent personnel.

Diabète découvert en 1948, traité pendant 20 ans par SH, puis SH + Biguanides.

Le 30/II/68, poids 65 kg., glycémie 2,42, glycosurie 19 g./24 heures, TA 22/12, rétinite diabétique bilatérale exsudative au fond d'oeil. Elle est mise à Diabinèse + 3 Glucophage.

Le 11/I/69, poids 65 kg., glycémie 2,46, glycosurie 24 g./24 h. On passe à 2 Diabinèse / 3 Glucophage-Retard.

Le 10/5/69, poids 65 kg., glycémie 1,56, glycosurie 7 g./24 h.

Au total : Amaigrissement nul en 4 mois de traitement, aucun trouble digestif, équilibre du diabète assez satisfaisant.

Observation n° 46 : GAU. Marcel

Agé de 64 ans, pèse 80 kg. en 1968 pour 1,60m.

Diabète découvert en mai 1968 par examen systématique, mis d'emblée à un régime restrictif + 6 Glucophage/jour.

Le 2/9/68 : il a perdu 11 kg. et on passe à 3 Glucophage/jour. Le fond d'oeil montre quelques croisements. Il regagne 1 kg. en 6 semaines et est alors mis à 1 Diabiphage/jour.

Le 29/1/69, poids 75 kg., glycémie 1,10, glycosurie 0. On passe à 2 Glucophage-Retard/jour.

Le 2/6/69, poids 73 kg., glycémie 1,07, glycosurie 0.

Au total : a perdu 2 kg. en 4 mois de Glucophage-Retard, après avoir maigri de 10 kg. en 5 mois de Glucophage. Equilibre du diabète et tolérance digestive parfaits.

Observation n° 47 : GEN Marthe

Agée de 65 ans. Poids maximum 80 kg. en 1949 pour 1,63m.

Mère et grand-père maternel diabétiques. 8 enfants dont 1 seul a dépassé les 4 kg. à la naissance.

Diabète dépisté en 1942 après une hystérectomie pour fibrome. Traitements successifs : insuline jusqu'en 1957, puis Glucidral qui provoque une leucopénie, puis Dolipol. Le poids oscille de 70 à 71 kg.

Le 22/11/68, poids 71 kg., glycémie 1,86, glycosurie 6 g./24 heures. Le fond d'oeil est normal, la TA à 16/9. On donne 150 g. de glucides et 2 Glucophage-Retard/jour.

La malade perd alors 2 kg. en 4 mois, puis 5 kg. en 6 mois.

Au total : a perdu 7 kg. en 10 mois : amaigrissement en progression régulière. Diabète très bien équilibré, très bonne tolérance digestive.

Observation n° 48 : GEO René

Agé de 52 ans, ce malade a pesé 127 kg. en 1944 pour 1,80m.

Sa mère est diabétique. Amputé de cuisse gauche en 1944, il prend, en 3 mois, 41 kg. à l'hôpital.

Diabète découvert en 1955, à l'occasion d'un examen systématique pratiqué pour une blessure d'un doigt. Il refuse de se faire soigner. En 1958, hospitalisé pour asthénie, mal de dos, arthrite et polypose, il est mis à l'insuline, qu'il arrête 4 ans après, de son propre chef. Réhospitalisé en 1965, on le met à l'insuline et à un régime restrictif sévère : son diabète est alors très bien équilibré.

Ne suivant pas son régime, il a à nouveau des malaises, si bien qu'il doit être hospitalisé à Saint-Joseph en janvier 1968 : poids 105 kg., glycémie 2,90, glycosurie 17 g./24 heures. On arrête son insuline et on le passe à 1 Glucophage-Retard/jour avec régime amaigrissant. Sa glycosurie devient nulle en 3 jours. Très indiscipliné, le malade sort en signant sa pancarte au bout d'une semaine.

Le 27/2/68, poids 103 kg. (avec sa jambe artificielle), glycémie 1,90, glycosurie 0. Le fond d'oeil montre une rétinite diabétique exsudative. On le met à 2 Glucophage-Retard/jour. Il perd alors 4 kg. en 4 mois, puis 1 kg. les 2 mois suivants.

Le 19/8/68, poids 98 kg., glycémie 4 g., glycosurie 27 g./24 heures. Il reconnaît avoir arrêté son régime depuis 15 jours. On passe à 3 Glucophage-Retard/jour.

Le 26/9/68, poids 97 kg., glycémie 2,40, glycosurie +++. Le malade nous dit avoir eu diarrhées et céphalées pendant une semaine, après l'adjonction du 3ème comprimé.

Au total : pour un excès pondéral de 45%, a perdu 8 kg. en 11 mois de traitement. Malade très indiscipliné, suivant son régime quand bon lui chante, ce qui retentit sur l'équilibre de son diabète. Troubles digestifs et céphalées de courte durée à 3 comprimés par jour, parfaite tolérance à 2.

Observation n° 49 : GIR. Christiane

Agée de 69 ans, a pesé 80 kg. en 1957 pour 1,70m.

Père et cousin germain diabétiques. A eu une hémiplégie gauche à 60 ans, et des coliques néphrétiques récidivantes.

Diabète découvert en 1967, traité par SH, bien équilibré.

Le 11/1/69 : après un essai de traitement par 3 Anphar, son poids est à 79 kg. (-3 en 4 mois), sa glycémie à 2,55, sa glycosurie à 82 g./24 heures. On prescrit alors 3 Glucophage-Retard/jour et régime.

Le 12/2/69, poids 72 kg., glycémie 1,20, glycosurie 0. On passe à 2 Glucophage-Retard/jour.

Le 17/5/69, poids 68,5 kg., glycémie 1,14, glycosurie 7 g./24 heures.

Au total : Perte de 10,5 kg. en 4 mois. Très bonne tolérance digestive, équilibre du diabète moyen.

Observation n° 50 : GOU. Roger

Agé de 54 ans, a pesé 105 kg. en 1958 pour 1,76m.

Diabète découvert en octobre 1968 par HGO chez un obèse gros mangeur, dont le foie déborde de 4 travers de doigt.

Le 25/11/68, poids 93,7 kg., glycémie 1,10, glycosurie 0. Les chiffres d'HGO sont les suivants : 2,33 (30') avec glycosurie à 2,27, et 2,05 (60'). On le met à régime restrictif plus 2 Glucophage-Retard.

Le 6/1/69, poids 90 kg., glycémie 0,90, glycosurie 0.

Le 17/3/69, poids 87,4 kg.

Le 21/7/69, poids 86,4 kg. Le fond d'oeil montre une rétinite diabétique.

Au total : a perdu 7,3 kg. en 8 mois, rapidement puis plus lentement à partir du troisième mois. Bonne action antidiabétique, très bonne tolérance.

Observation n° 51 : GUE. Louis

Agé de 39 ans, a pesé 80 kg. en 1968 pour 1,68m.

Pas d'hérédité diabétique ni d'antécédent.

Diabète découvert en décembre 1968 par examen systématique.

Le 16/12/68, poids 77,7 kg., glycémie 1,03, glycosurie 0. L'HGO montre : 1,82 (30'), 1,91 (45'), 2,02 (60') avec une glycosurie de 2 g./litre. Le traitement instauré comprend : régime + 1 Glucophage-Retard/Jour.

Le 17/2/69, poids 75 kg., glycémie 0,99, glycosurie 0.

Le 7/7/69, poids 71 kg.

Au total : Perte de 6,7 kg. en 7 mois, en progression régulière. Equilibre diabétique et tolérance digestive excellents.

Observation n° 52 : GUE. Alice

Agée de 34 ans, pèse 104 kg. en 1968 pour 1,57m.

Diabète découvert en 1968 par examen systématique chez une obèse.

A noter que l'obésité a débuté à la puberté (70 kg. à 14 ans).

Le 15/11/68, poids 98 kg., glycémie 1,53, glycosurie 0. L'HGO est franchement diabétique : 2,84 (30'), 1,92 (60'). La malade est hospitalisée pour bilan (qui sera normal), régime amaigrissant (1200 cal.) et traitement : 2 Glucophage-Retard/jour.

Le 2/12/68, poids 93 kg., glycémie 1,10, glycosurie 0.

Le 27/1/69, poids 86 kg., glycémie 0,97, glycosurie 0.

Au total : Perte de 12 kg. en 2 mois, sans aucun trouble digestif, et avec un diabète parfaitement équilibré.

Observation n° 53 : GUI. Augusta

Agée de 64 ans, a pesé 87, 5 kg. en 1968 pour 1,57m.

A eu 3 enfants de poids normal. Pas d'antécédents personnels.

Diabète découvert en octobre 1968 par examen systématique pour asthénie et prurit vulvaire : glycémie 2,06, glycosurie: traces. Hospitalisée pour bilan (HVG avec angor d'effort, fond d'oeil normal), elle est mise à un régime de 800 calories et à 3 Glucophage-Retard/jour. Elle perd 4 kg. en 15 jours d'hôpital, puis 1,5 kg. en 4 mois, puis 5 kg. en 2 mois. On élargit alors le régime.

Au total : Perte de 10,5 kg. en 7 mois, diabète parfaitement contrôlé, aucun trouble digestif.

Observation n° 54 : HAG Georges

Agé de 55 ans, a pesé 125 kg. en 1955 pour 1,87m.

Etat dépressif en 1955, hernie discale opérée en 1958.

Diabète découvert en 1955 par examen systématique, traité par régime et SH + anorexigène. Son poids diminue de 9 kg. en 13 ans.

Le 4/4/68, poids 116 kg., glycémie 2,12, glycosurie 0. Il est mis à 3 Glucophage-Retard/jour.

Le 25/7/68, poids 110 kg., glycémie 1,94, glycosurie 0.

Le 12/11/68, chiffres identiques : on met le malade à 3 Glucophage simples.

Le 24/4/69, poids 113 kg., glycémie 1,72, glycosurie 0. On repasse au LA 6024 (3c./jour).

Le 18/11/69, poids 107 kg., glycémie 1,76, glycosurie 0.

Au total : a perdu 6 kg. au cours de chacun de ses essais thérapeutiques, de 7 mois. Aucun trouble digestif. Contrôle du diabète satisfaisant.

Observation n° 55 : HAR. André

Agé de 64 ans, ce malade a pesé 91 kg. en 1955 pour 1,65m.

Grand-père diabétique. Epithélioma basocellulaire découvert et détruit en 1966.

Diabète découvert en 1957 par examen systématique, traité par Dolipol et régime. Perd 8 kg. en 9 ans, mais se met à reprendre du poids.

Le 10/3/69, poids 78 kg., glycémie 1,30, glycosurie 0. On le passe au Glucophage-Retard (1c./jour).

Le 14/6/69, poids 75 kg., glycémie 1,55, glucosurie 7,5g./24 heures.

Au total : Amaigrissement de 3 kg. en 3 mois, aucun trouble digestif, mais équilibre du diabète moyen.

Observation n° 56 : HAS. Robert

Agé de 65 ans, a pesé 92 kg. en 1948 pour 1,67m.

Diabète découvert en 1951 par polydipsie, traité par l'insuline, puis, à partir de 1966, mis successivement à 3 Glucophage, 3 Glucophage / 2 Glucidoral, 2 Diabiphage, 1 HB 400, 2 Insoral, 2 Diabiphage, tant et si bien qu'il perd 1 kg. en 2 ans.

Le 14/12/68, poids 83 kg., glycémie 0,90, glycosurie 0. Il est passé à 2 Glucophage-Retard/jour.

Le 16/4/69, poids 82 kg., glycémie 2,15, glycosurie 56g./24 heures. On le met à 3 comprimés retard/jour.

Le 16/6/69, poids 85 kg., glycémie 2,30, glycosurie 32g./24 heures. Le malade, en retraite depuis peu, se sent très fatigué.

Au total : après avoir perdu 1 kg. en 4 mois, en a repris 3 les 2 mois suivants. Aucun trouble digestif, mais le diabète n'est plus du tout équilibré ce qui oblige à associer au Glucophage-Retard un sulfamide hypoglycémiant.

Observation n° 57 : HEN. Raymond

Agé de 55 ans, a pesé 95 kg. en 1960 pour 1,70m.

Grand-père paternel diabétique. Hémiparésie droite avec paralysie faciale en 1954, ayant rétrogradé en 4 jours (EGG normal).

Diabète dépisté en 1960 par examen systématique, traité par SH.

Le 25/4/69, poids 89 kg., glycémie 2,82, glycosurie 46 g./24 heures.  
Mis à 2 Glucophage-Retard et régime restrictif.

Le 19/6/69, poids 82 kg., glycémie 1,18, glycosurie 0.

Au total : Amaigrissement de 7 kg. en 2 mois; effet remarquable sur l'équilibre du diabète; excellente tolérance digestive.

Observation n° 58 : LAI. Robert

Agé de 46 ans, a pesé 96 kg. en 1968 pour 1,84m.

Diabète dépisté par examen systématique en novembre 1968 pour baisse de l'acuité visuelle (FO au stade I) et prise de 16 kg. en 4 ans.

Le 2/12/68, poids 93 kg., glycémie 1,64, glycosurie 6 g./litre. Mis à 2 Glucophage-Retard/jour et au régime.

Le malade perd 7 kg. en 6 semaines puis 2 kg. en 3 mois. Une numération-formule sanguine pratiquée en septembre 1969 est normale, la glycémie est à 1,16, la glycosurie à 0.

Au total : Perte de 12 kg. en 9 mois, rapide puis plus lente, avec très bon équilibre du diabète et parfaite tolérance digestive.

Observation n° 59 : LEC. Fernand

Agé de 52 ans, a pesé 104,7 kg. en 1969 pour 1,80m.

Mère diabétique. Pas d'antécédents personnels.

Diabète découvert en 1958, traité par sulfamide, puis par SH + Biguanides, puis DBI, puis ANP 3310. Son poids reste stable, vers 102,5 kg., bien que le malade n'en fasse qu'à sa tête pour ce qui est du régime. Le diabète est assez mal équilibré.

Le 16/12/68, poids 103,7 kg., glycémie 1,96, glycosurie 0. Mis à 3 Glucophage-Retard.

Le 21/7/69, poids 104,7 kg., glycémie 1,62, glycosurie 21 g./24 h.

Au total : ce malade, récalcitrant, prend 1 kg. en 7 mois de traitement, l'équilibre du diabète est médiocre. Seule la tolérance au Glucophage-Retard donne satisfaction.

Observation n° 60 : LED. Louis

Agé de 47 ans, a pesé 78 kg. en 1968 pour 1,64m.

Diabète découvert en 1969 par examen systématique.

Le 6/1/69, poids 77,2 kg., glycémie 1,30, glycosurie 0. L'HGO pratiquée montre : 2,60 (30'), 1,95 (90'), 1,08 (180'). On prescrit régime + 1 Glucophage-Retard/jour.

Le 17/3/69, poids 74,4 kg., glycémie 1,15, glycosurie 0.

Au total : Excellents résultats sur le diabète et l'amaigrissement (2,8 kg. en 10 semaines), sans aucun trouble digestif.

Observation n° 61 : LES. Marcelle

Agée de 58 ans, a pesé 67 kg. en 1960 pour 1,56m.

Mère diabétique. A eu une fille de 4 kg.

Diabète découvert en 1961 par examen systématique (glycémie à 2,40), traité par sulfamide, puis sulfamide + biguanide avec 120 g. de glucides. Le poids reste à peu près stable.

On instaure le Glucophage-Retard (1 c./j.) le 2.8.68 : poids à 61 kg., glycémie 1,40, glycosurie nulle. La malade perd alors 2 kg. en 5 mois, 1 kg. en 3 mois et demi, puis 1 kg. en 6 mois, alors que glycémie et glycosurie se maintiennent aux mêmes chiffres.

Au total : Amaigrissement de 4 kg. en 14 mois, sans trouble digestif, avec équilibre satisfaisant du diabète.

Observation n° 62 : LES. Georges

Agé de 65 ans, mesurant 1,66m., a pesé 115 kg. en 1960.

Diabète découvert en 1965. L'examen oculaire pratiqué a montré une rétinopathie diabétique avec petites hémorragies et exsudats fins. Le traitement de 1965 à 1967 n'est pas précisé, mais, en 1 an de Glucophage + régime, le malade perd 7 kg.

Le 6/7/68, poids 84 kg., glycémie 1,08, glycosurie 0. Le malade est mis à 3 Glucophage-Retard.

Il perd 2 kg. en 4 mois, en regagne 1 les 4 mois suivants, puis reperd 1 kg. en 4 mois puis 2 kg. les 4 derniers mois. Pendant tout ce temps, la glycémie est au alentours de 1 g., la glycosurie nulle.

Un bilan lipidique pratiqué deux fois à 8 mois d'intervalle montre une parfaite stabilité des chiffres.

Au total : Amaigrissement de 4 kg. en 16 mois, s'étant produit en deux phases séparées par un gain de poids. Equilibre du diabète et tolérance digestive parfaites. Très bonne tolérance biologique.

Observation n° 63 : LOI. Germaine

Agée de 55 ans, pèse 90 kg. au début du traitement pour 1,50m.

Ni hérédité diabétique ni antécédent.

Diabète découvert en 1969 au cours d'une hospitalisation pour syndrome dépressif : glycémie à 1,15 avec flèche d'HGO à 3 g.

Le 25/4/69, poids 90 kg., glycémie 1,15, glycosurie 0. Mise d'emblée à 2 Glucophage-Retard et à un régime de 1200 calories.

Le 17/5/69, poids 86 kg., glycémie 1,04, glycosurie 0.

Au total : Perte de 4 kg. en 4 semaines sans aucun troubles digestifs, avec parfait équilibre du diabète.

Observation n° 64 : LOU. Lucienne

Agée de 68 ans, a pesé 90 kg. en 1967 pour 1,68m.

Arythmie complète par fibrillation auriculaire depuis 1965.

Diabète dépisté en août 1968 par ses signe cardinaux.

Le 26/11/68, poids 79 kg., glycémie 2,80, glycosurie 66 g./24 heures. La malade est mise à un régime comportant 150 g. de glucides et 2 Glucophage-Retard/jour.

Le 30/12/68, poids 78 kg., glycémie 1,85, glycosurie 0.

Le 2/4/69, poids 75 kg., glycémie 1,40, glycosurie 0.

Le 14/10/69, poids 75 kg., glycémie 1,55, glycosurie 0.

Au total : Perte de 4 kg. en 5 mois, puis arrêt de l'amaigrissement. Equilibre satisfaisant du diabète, aucun trouble digestif.

Observation n° 65 : LUN Eugène

Agé de 72 ans, a pesé 100 kg. en 1945 pour 1,74m.

Son père et sa soeur sont diabétiques.

Diabète dépisté en 1958 par examen systématique. Traitements non précisés jusqu'en 1964, puis consistant en régime + SH. Poids stable.

Le 13/6/68, poids 85 kg., glycémie 1,68. Mis à 1 Glucophage-Retard.

Le malade perd alors 4 kg. en 5 mois, 2 kg. en 2 mois, puis son poids reste stable les 5 mois suivants, et il finit par prendre 1 kg. pendant les 5 derniers mois de son traitement. Son diabète est bien équilibré pendant toute cette période.

Au total : Perte de 5 kg. en 17 mois de traitement ininterrompu. La tolérance digestive au médicament a toujours été très satisfaisante, et l'équilibre du diabète est correct.

Observation n° 66 : MAR. Marcel

Agé de 67 ans, a pesé 95 kg. en 1967 pour 1,80m.

Pas d'hérédité diabétique ni d'antécédents personnels.

Diabète dépisté par examen systématique en 1965 : glycémie 2,07, glycosurie 23g./litre. Le malade est mis au régime seul (avec 180 g. de glucides) : il perd 2 kg.5 en 6 mois. On élargit alors le régime (200 g. de glucides) et on y adjoint 1 Dolipol. Il y a alors prise de 4 kg. en 33 mois.

Le 28/12/68, poids 85 kg., glycémie 1,42, glycosurie 0. On passe à 1 Glucophage-Retard.

Le 30/5/69, poids 81 kg., glycémie 1,68, glycosurie 0. On continue.

Au total : Perte de 4 kg. en 5 mois, très bonne tolérance digestive, équilibre satisfaisant du diabète.

Observation n° 67 : MAR. Roger

Agé de 61 ans, a pesé 85 kg. en 1962 pour 1,61m.

Diabète découvert en 1967 par la Médecine du Travail.

Le 3/7/67, poids 81,5 kg., glycémie 1,12, glycosurie 10 g./24 heures, flèche d'NGO à 2,02 avec glycosurie à 15 g./litre. On prescrit régime strict + 2 Glucophage.

Le 25/9/67, poids 85 kg., glycémie et glycosurie inchangées. On passe à 2 Glucophage-Retard.

Le malade perd alors 2 kg. en 2 1/2 mois, puis 2,5 kg. les 2 mois suivants, puis rien les 5 derniers mois. Pendant ce temps, la glycosurie est devenue nulle et la glycémie s'est stabilisée vers 1,15 g./litre.

Au total : pour un excès de poids de 40%, amaigrissement de 4,2 kg. en 5 mois, nul ensuite. Très bon équilibre du diabète, tolérance digestive parfaite.

Observation n° 68 : MAS Jacques

Agé de 59 ans, a pesé 128 kg. en 1968 pour 1,80m.

A eu un syndrome de Pickwick. Pas d'hérédité diabétique.

Diabète dépisté en Juin 1968 par examen systématique chez un obèse, traité par régime à 150 g. de glucides et 2 Insoral, grâce auquel il perd 6 kg. en 2 mois.

Le 20/12/68, poids 115 kg., glycémie 0,85, glycosurie 0. On passe à 2 Glucophage-Retard, le même régime étant maintenu.

Le 27/3/69, poids 109 kg., glycémie 1,18, glycosurie 0.

Au total : pour un excès de poids de 59%, a perdu 6 kg. en 3 mois. Très bonne tolérance digestive. Très bonne activité antidiabétique.

Observation n° 69 : MAU. Jean

Agé de 38 ans, a pesé 103 kg. en 1965 pour 1,65m.

A eu une PSF étant jeune. Ethylique, a suivi 2 cures d'Espéral, et a eu un petit syndrome névrotique. Pas d'antécédents diabétiques.

Diabète découvert en novembre 1968 par examen systématique.

Le 25/11/68, poids 99,3 kg., glycémie 1,56, glycosurie 0. Mis à régime restrictif + 2 Glucophage-Retard.

Le 6/1/69, poids 98,1 kg., glycémie 1,04, glycosurie 0. On continue

Le 17/3/69, poids 95,3 kg. L'équilibre du diabète se maintient.

Le 16/6/69, poids 99 kg., glycémie 1,03, glycosurie 0. On apprend que régime et médicaments sont arrêtés depuis 3 mois !

Au total : Perte de 4 kg. en 4 mois de traitement suivi, mais a relâché son effort, ce qui se traduit par un gain de 3,7 kg. en 3 mois. Le diabète reste cependant parfaitement équilibré, la tolérance digestive est parfaite.

Observation n° 70 : MEG. Sylvain

Agé de 28 ans, pèse 72,5 kg. en 1968 pour 1,67m.

Père et oncle diabétiques. Tectopie testiculaire droite, coliques néphrétiques en 1962 et 1965 (UIV normale).

Adressé à la consultation en avril 1969, car polydipsie : glycémie 1,20, flèche d'HGO à 2,12 (glycosurie 43 g./litre).

Le 26/4/69, poids 70 kg., glycémie 1,20, glycosurie 0. Mis à 160 g. d'hydrates de carbone et 1 Glucophage-Retard/jour.

Le 7/6/69, poids 67 kg., glycémie 0,98, glycosurie 0.

Au total : perte de 3 kg. en 6 semaines, diabète très bien équilibré, très bonne tolérance digestive.

Observation n° 71 : MEL. Paul

Agé de 54 ans, son poids maximum est de 88 kg. en 1957 pour 1,64m.

Diabète découvert en 1964 par un examen systématique. Traité successivement par 2 Glucidoral + 2 Dolipol, 3 Dolipol + 2 Glucophage, 2 Glucidoral, 3 Glucophage, 2 Dolipol + 3 Glucophage. Son poids passe pendant cette période de 5 ans de 79,2 kg. à 84,4 kg. Rétinopathie diabétique.

Le 3/2/69, poids 84,4 kg., glycémie 1,10, glycosurie 0. On le passe à 3 Glucophage-Retard, en maintenant le régime restrictif.

Le 19/5/69, poids 82 kg., glycémie 1,72, glycosurie 3 g./24 heures. Le malade dit avoir ressenti : diarrhées ++, nausées ++, brûlures gastriques +++. On passe donc à 2 comprimés par jour.

Au total : a perdu 2,4 kg. en 14 semaines, au prix cependant de troubles digestifs assez importants pour obliger à réduire la dose de Glucophage-Retard entraînant de surcroît un petit déséquilibre du diabète.

Observation n° 72 : MON. Gérard

Agé de 41 ans, mesurant 1,74m., pèse 125 kg. lors de la découverte de son diabète (examen systématique chez un obèse) : glycémie 1,20, flèche d'HGO à 2,09. La TA est à 20/12.

Le 9/12/68, on prescrit régime + 1 Glucophage-Retard/jour.

Le 8/1/69, poids 113 kg., glycémie 0,92, glycosurie 0. Le malade a ressenti une légère anorexie au début du traitement. Ravi d'avoir maigri, il ne revient plus.

Au total : pour un excès pondéral de 84%, a perdu 12 kg. en 1 mois, aidé par une légère anorexie. Très bon équilibre du diabète.

Observation n° 73 : MOR. Charles

Agé de 53 ans, a pesé 100 kg. en 1965 pour 1,72m.

Pas d'hérédité diabétique ni d'antécédents personnels.

Diabète dépisté par examen systématique en novembre 1968.

Le 25/11/68, poids 87,5 kg., glycémie 0,85, glycosurie 0, flèche d'HGO à 1,94. Mis au régime et à 1 Glucophage-Retard.

Le 20/1/69, poids 84,5 kg.

Le 28/4/69, poids 84,4 kg.

Le 15/9/69, poids 83,3 kg., glycémie 0,90, glycosurie 0, acétone +++.

Au total : Perte de 4,2 kg. en 10 mois, rapide au début 3 kg./2 mois) puis plus lente. Bonne activité antidiabétique, très bonne tolérance clinique.

Observation n° 74 : MOU. André

Agé de 51 ans, a pesé 87 kg. en 1968 pour 1,70m.

Diabète découvert en 1963 par examen systématique.

Le 6/3/69, poids 84 kg., glycémie 1,53, glycosurie 26 g./24 heures. On prescrit régime à 1200 calories + 2 Glucophage-Retard.

Le 25/6/69, poids 83 kg., glycémie 1,49, glycosurie 0. Devant la stagnation du poids, on passe à 3 Glucophage-Retard.

Au total : perd 1 kg. en 3 mois, puis plus rien les 3 mois suivants. Très bonne activité antidiabétique et parfaite tolérance clinique.

Observation n° 75 : NAT. Julienne

Agée de 64 ans, a pesé 95 kg. en 1965 pour 1,68m.

A un frère diabétique. Ses 4 enfants ont pesé : 4,5 kg., 5,2 kg., 3,5 kg. et 6 kg. Pas d'antécédents personnels.

Malgré cette hérédité, le diabète n'est découvert qu'en janvier 1968 par examen systématique : glycémie 2,93 g./litre. La malade est traitée par un régime restrictif + 1 Glucidoral + 2 Glucophage.

Le 16/12/68, poids 86 kg., glycémie 2,10, glycosurie 0. On passe à 3 Glucophage-Retard. Le fond d'oeil est normal.

Le 28/12/68, poids 85 kgs., glycémie 2,15, glycosurie 0.

Le 16/6/69, poids 79 kg., glycémie 2,26, glycosurie 0. On continue.

Au total : a perdu 7 kg. en 6 mois. L'amaigrissement est en progression régulière. La tolérance digestive est excellente, mais l'équilibre du diabète moyen.

Observation n° 76 : NIC François

Agé de 52 ans, poids maximum 93 kg. (1963), pour 1,82m.

Ictère en 1950, pas d'hérédité diabétique.

Diabète dépisté en 1966 par examen systématique pour asthénie. La glycémie est à 2,82, la glycosurie à 52 g./24 heures. Le malade est traité par SH pendant 2 ans et demi : il prend 2 kg.

Le 20/12/68, poids 87 kg., glycémie 1,72, glycosurie 0. On le met au régime + 1 Glucophage-Retard/jour.

Le 28/3/69, poids 84 kg., glycémie 1,40, glycosurie 0.

Au total : Amaigrissement de 3 kg. en 3 mois. Très bonne tolérance digestive, bon équilibre du diabète.

Observation n° 77 : OUZ. Julie

Agée de 60 ans, a pesé 115 kg. en 1963 pour 1,65m.

Lourde hérédité diabétique : frère, cousine, nièce sont atteints, et la malade a eu 5 enfants ayant tous dépassé 4 kg. à la naissance. On lui enlève la vésicule et le sein (pas de cancer) en 1960. Traitée par infiltrations d'hydrocortisone pour gonarthrose.

Diabète découvert en 1966 par examen systématique : glycémie 1,80, flèche d'HGO à 2,75 avec une glycosurie à 40 g./litre. Le fond d'oeil pratiqué montre quelques croisements, mais ni hémorragies, ni exsudats, ni microanévrismes. La TA est à 23/12.

Le 18/12/67, poids 109 kg., glycémie 1,80, glycosurie 0. On donne 150 g. de glucides et 2 Glucophage-Retard/jour.

Le 30/I/68, poids 103 kg., glycémie 1,05, glycosurie 0. On pratique des examens complémentaires qui montrent : urée sanguine 0,35, cholestérol total 3,04, numération-formule : hématies à 4,3 millions, globules blancs à 6.500.

Le 29/7/69, poids 97 kgs., glycémie 1,19, glycosurie 0.

Le 29/II/69, poids 95 kg., glycémie 0,95, glycosurie 0. L'urée est à 0,40, le cholestérol à 2,73, les hématies à 4,5 millions, les leucocytes à 4.400.

Au total : pour un excès de poids de 79%, a perdu 14 kg. en II mois : 6 kg. le premier mois, puis 6 kg. en 6 mois, et 2 kg. en 4 mois. Tolérance clinique parfaite, remarquable action hypocholestérolémiante, diabète très bien équilibré.

Observation n° 78 : PAI. Maurice

Agé de 62 ans, a pesé 100 kg. en 1964 pour 1,73m.

Père diabétique. Opéré d'un ménisque en 1946.

Diabète dépisté en 1967 par examen systématique avant cure chirurgicale de Hallux valgus : glycémie 1,52.

Le 6/12/68, poids 90 kg., glycémie 1,38, glycosurie 0. Mis à 150 g. de glucides et 1 Glucophage-Retard/jour.

Le 11/2/69, poids 87 kg., glycémie 1,08, glycosurie 0.

Le 5/9/69, poids 84 kg., glycémie 1,20, glycosurie 0.

Au total : perd 6 kg. en 9 mois. Equilibre du diabète et tolérance digestive excellents.

Observation n° 79 : PAU. François

Agé de 46 ans, pèse 96 kg. pour 1,64m. lors du dépistage de son diabète par examen systématique en janvier 1968 : glycémie 1,20, flèche d'HGO à 2,34.

Hospitalisé en février 1968, il perd 9 kg. en 15 jours de diète hydrique. Son bilan est normal, hors quelques croisements au fond d'oeil. Il sort avec un régime à 800 calories.

Le 6/5/68, il pèse 84,5 kg. On continue le régime seul, puis on essaye 1 Amphar/jour : il prend 3 kg. en 4 mois, car on a élargi le régime. On passe alors à 2 Glucophage + régime strict. Poids stable pendant 5 mois.

Le 17/3/69, poids 87,5 kg., glycémie 1,17, glycosurie 0. On passe à 2 Glucophage-Retard.

Le 21/7/69, poids 87,3 kg., glycémie 1,18, glycosurie 0.

Au total : perd 0,2 kg. en 4 mois : amaigrissement négligeable. Bonnes action antidiabétique et tolérance.

Observation n° 80 : PEL. Charles

Agé de 42 ans, poids maximum 98 kg. en 1967 pour 1,58m.

Ethylique chronique, est très récalcitrant quant au régime, n'en comprenant pas la nécessité.

Diabète découvert en février 1968 par examen systématique : traité successivement par régime amaigrissant (perd 0,1 kg. en 2 mois), 2 Glucophage + régime (perd 3,5 kg. en 2 mois), 2 Anphar (perd 1,6 kg. en 4 mois).

Le 28/10/68, poids 91 kg., glycémie 1,17, glycosurie 0. L'urée sanguine est à 0,21, le cholestérol à 2,61, le taux de prothrombine à 60% ! On passe à 2 Glucophage-Retard/jour.

Le 28/3/69, poids 90,2 kg., glycémie 1,19, glycosurie 0, urée 0,29, cholestérol 2,12.

Au total : a perdu 6 kg. en 13 mois de Biguanides, mais seulement 0.8 kg. en 5 mois de Glucophage-Retard. Très bonnes action antidiabétique et tolérance clinique. Bonne activité normolipémiante.

Observation n° 81 : PRA. Charles

Agé de 54 ans, pèse 75 kg. pour 1,65m. lors de la découverte de son diabète en 1966.

A deux soeurs diabétiques. Pas d'antécédents personnels.

Traité par le régime seul, il gagne 2 kg. en 26 mois, et sa glycémie a tendance à s'élever. On lui donne alors en plus 1 Anphar.

Le 25/11/68, poids 77,1 kg. (+0,3 depuis 1 Anphar, en 2 mois), glycémie 1,08, glycosurie 0. On lui donne alors 1 Glucophage-Retard).

Le 19/5/69, poids 77,5 kg. glycémie 1,20, glycosurie 0. A eu quelques brûlures d'estomac. Reconnaît n'avoir pas suivi son régime.

Au total : prend 0,4 kg. en 6 mois de traitement par non-observance du régime. Bonne action antidiabétique, tolérance clinique moyenne.

Observation n° 82 : QUE. Gilbert

Agé de 60 ans, pèse 120 kg. en 1960 pour 1,90m.

Insuffisant coronarien depuis 1966, est traité par Périrtrate et Sintrom.

Traité par Glucidoral et régime libéral, il perd cependant 11 kg. en 9 ans.

Le 18/2/69, poids 109 kg., glycémie 1,39, glycosurie 0. Le malade, très fatigué, est mis à 3 Glucophage-Retard + 150 g. de glucides.

Le 28/3/69, poids 104 kg., glycémie 1,25, glycosurie 0. On passe à 2 Glucophage-Retard/jour en raison d'une anorexie légère dont se plaint le malade. Le cholestérol est à 2,95, la lipidémie à 6,20, les triglycérides à 1,50.

Le 20/9/69, poids 104 kg. glycémie 1,70, glycosurie 0. Le malade n'a plus aucune anorexie.

Le 25/11/69, poids 100 kg., glycémie 1,42, glycosurie 1,42. Le cholestérol est à 2,25, la lipémie à 6, les triglycérides à 1,10.

Au total : perd 9 kg. en 9 mois, par à-coups. Le premier amaigrissement, de 5 kg. en 1 mois, semble avoir été facilité par un certain degré d'anorexie. Bonne activité normolipémiante, bon effet antidiabétique.

Observation n° 83 : QUE. Gérard

Agé de 58 ans, a pesé 160 kg. en 1956 pour 1,90m.

Son père était diabétique.

Diabète découvert en 1959 par polydipsie sans amaigrissement. Les traitements successifs ne sont pas précisés.

Le 22/7/69, poids 138 kg., glycémie 2,40, glycosurie 224 g./24 heures. (4 litres d'urine). Le fond d'oeil est normal, la TA à 16/9. On prescrit 150 g. de glucides + 3 Glucophage-Retard/jour.

Le 11/9/69, poids 135 kg., glycémie 1,80, glycosurie 55 g./24 heures (2,3 litres).

Au total : perd 3 kg. en 6 semaines pour un excès de poids de 72,5%. Tolérance et action antidiabétique très satisfaisantes.

Observation n° 84 : RAF. Albert

Agé de 53 ans, pèse 110 kg. en 1964 pour 1,65m.

Son père était diabétique. Pas d'antécédents personnels.

Diabète découvert par examen systématique en septembre 1967.

Le 18/9/67, poids 89,7 kg., glycémie 1,68, glycosurie 0. Mis à un régime strict + 1 Glucophage-Retard/jour.

Il prend 2 kg. en 1 mois, si bien qu'on passe à 2 LA 6024. Il perd alors 1,4 kg. en 3 mois, puis 2,7 kg. les 4 mois suivants, cependant que son équilibre diabétique est très satisfaisant.

Le 20/5/68, poids 87,6 kg., glycémie 1,29, glycosurie 0. On essaye de lui donner 2 Anphar.

Le 14/6/68, poids 90,6 kg., glycémie 1,45, glycosurie 0. On repasse à 2 Glucophage-Retard: il perd 0,7 kg. en 6 mois, puis regagne 2,4 kg. les 6 mois suivants. Il reconnaît ne s'être guère soucié de son régime. On passe à 3 comprimés par jour.

Au total : perd 2,1 kg. pendant les 8 mois du premier essai thérapeutique, mais prend 1,7 kg. en 1 an pendant la seconde phase de son traitement (non-observance du régime). Très bonne tolérance et très bon équilibre du diabète.

Observation n° 85 : ROB. Valentine

Agée de 76 ans, a pesé 90 kg. en 1950 pour 1,55m.

Cette cardiaque en arythmie complète, obèse, n'est pas diabétique.

Le 4/7/69, poids 73 kg., glycémie 0,89, glycosurie 0. La patiente est mise à 150 g. de glucides + 1 Glucophage-Retard/jour, pour essayer de diminuer la surcharge pondérale (35,5%) qui aggrave son état cardiaque.

Le 11/9/69, poids 71 kg., glycémie post-prandiale 1,15.

Au total : perd 2 kg. en 9 semaines sans aucun trouble digestif.

Observation n° 86 : ROU. Marcel

Agé de 58 ans, pèse 118 kg. en 1969 pour 1,65m.

Pas d'antécédents personnels, mais a 12 enfants qui ont tous pesé plus de 4 kg. à la naissance.

Le 3/2/69, poids 117,8 kg., glycémie 1,22, flèche d'HGO à 2,60.  
Mis à 2 Glucophage-Retard + régime strict.

Perd 6 kg. en 6 semaines, puis 4 kg. en 3 mois.

Au total : Perte de 10 kg. en 19 semaines, effet antidiabétique et tolérance clinique parfaits.

Observation n° 87 : SAG. Madeleine

Agée de 56 ans, pèse 87 kg. en 1965 pour 1,67m.

Diabète découvert par examen systématique en 1968 chez une obèse grosse mangeuse.

Le 29/10/68, poids 73 kg., glycémie 1,28 (flèche d'HGO à 2,50), glycosurie 0. Le fond d'oeil est normal, la TA à 13/8, l'urée à 0,31, le cholestérol à 2,05. On prescrit 150 g. de glucides + 1 Insoral/j.

Le 3/12/68, poids 71 kg., glycémie 1,20, glycosurie 0. La malade se plaint d'avoir perdu l'appétit. On la passe à 1 Glucophage-Retard.

Le 29/4/69, poids 70 kg., glycémie 1,16, glycosurie 0. L'urée est à 0,39, le cholestérol à 2,35.

Au total : perd 1 kg. en 5 mois de traitement, sans troubles digestifs, avec un bon contrôle de son diabète. Bonne tolérance biologique.

Observation n° 88 : SAI. Roger

Agé de 55 ans, a pesé 104 kg. en 1960 pour 1,78m.

Diabète découvert par examen systématique chez un malade porteur d'une artérite des membres inférieurs, en 1967. Il est traité successivement par 2 Dolipol + 3 Insoral, 2 Gludiaz, 1 HB 419, 2 Glucidoral. Il gagne 8 kg. en 16 mois de traitement.

Le 21/11/68, poids 86 kg., glycémie 1,50, glycosurie 15 g./24 heures. On le met à 1200 calories + 2 Glucophage-Retard/jour.

Le 20/3/69, poids 82 kg., glycémie 1,40, glycosurie 22 g./24 heures. On est obligé d'arrêter le traitement en raison de diarrhées +++.

Au total : perd 4 kg. en 4 mois, au prix de troubles digestifs nets et d'un équilibre très médiocre de son diabète.

Observation n° 89 : SER. Pierre

Agé de 63 ans, pèse 75 kg. en 1964 pour 1,68m.

Glycémie à 1,41 g. en 1960, à 2,92 en 1963. Ce n'est qu'en décembre 1964 qu'il consent à se faire soigner. Il est traité successivement par Diabinèse, Diabinèse + Glucophage, Diabiphage, Anphar. Il perd 5,4 kg. en 46 mois de traitement.

Le 28/10/68, poids 69 kg., glycémie 1,70, glycosurie 0, acétone ++. Il est mis à 2 Glucophage-Retard + régime.

Le 17/3/69, poids 66,5, glycémie 1,50, glycosurie 0, acétone 0.

Le 19/5/69, poids 67 kg., glycémie 1,42, glycosurie 0.

Au total : Bon amaigrissement au début (2,5 kg. en 5 mois), puis gain de 0,5 kg. en 2 mois. Bonne action antidiabétique, très bonne tolérance.

Observation n° 90 : THI. Robert

Agé de 50 ans, pèse 113 kg. en 1966 pour 1,78m.

Ostéomyélite en 1939, varicocèle en 1942, coliques néphrétiques autrefois.

Diabète découvert en décembre 1966 par examen systématique après traitement aux corticoïdes pour gonalgie. Il est traité par Diabinèse, puis par Diabinèse + Glucophage. Il perd 4,5 kg. en 11 mois de traitement. A noter une HTA à 19/12.

Le 2/12/68, poids 98,5 kg., glycémie 1,04, glycosurie 0, acétone ++, albuminurie 0,25 g./litre. Le malade est mis à 2 Glucophage-Retard.

Le 17/2/69, poids 99,3 kg., glycémie 1,47, glycosurie 0, acétone +++, protéinurie 0,75. On essaye de convaincre le malade de la nécessité d'un régime bien suivi.

Le 28/4/69, poids 97,4, glycémie 1,26, glycosurie, acétone, albuminurie : 0.

Au total : après avoir grossi de 0,8 kg. en 6 semaines, le malade perd 1,9 kg. en 2 mois, grâce à nos efforts de persuasion. Très bonne tolérance, bon effet antidiabétique.

Observation n° 91 : THO. Robert

Agé de 48 ans, pèse 90 kg. en 1961 pour 1,78m.

Diabète découvert en 1961 par examen systématique avant vaccination : glycémie 1,65, glycosurie 26 g./24 heures. Le malade est mis à un régime strict + 3 Dolipol. Il perd 8 kg. en 1 an, et son diabète est équilibré. Il arrête donc le traitement, si bien qu'il y a tout de suite reprise de poids et ascension de la glycémie. On recommence donc le Dolipol jusqu'en mars 1969 : poids 86,3 kg., glycémie 1,19, glycosurie 2,50 g./24 heures. On le met à 1 Glucophage-Retard/jour.

Le 16/6/69, poids 85,8 kg., glycémie 1,17, glycosurie 0.

Au total : perd 0,5 kg. en 3 mois. Très bonne action antidiabétique, pas de trouble digestif.

Observation n° 92 : TIN. Zoé

Agée de 78 ans, a pesé 124 kg. en 1957 pour 1,60m.

Pas d'antécédents diabétique ou personnel.

Diabète découvert en 1950 par examen systématique chez une obèse. La malade est mise à l'insuline (25 u. d'IPZ).

Le 24/5/68, poids 102 kg., glycémie 1,96, glycosurie 12 g./24 heures. La malade, qui n'a pas de régime, a des malaises. On supprime l'insuline, on instaure un régime à 150 g. de glucides, et on donne successivement Diabinèse + Glucophage, Dolipol, Glucophage, et Gondafon. Grâce à ces traitements, la malade perd 20 kg. en 3 ans et demi de traitement. Il est probable qu'elle en aurait perdu davantage, car dit-elle, elle suit bien le régime, mais ne résiste pas à la pâtisserie et aux chocolats !

Le 19/12/68, poids 82 kg., glycémie 0,83, glycosurie 0. On le met à I Glucophage-Retard et 150 g. de glucides.

Le 18/4/69, poids 78 kg., glycémie 1,87, glycosurie 10 g./24 heures. On passe à 2 LA 6024.

Le 9/9/69, poids 78 kg., glycémie 1,50, glycosurie 0.

Au total : perd 4 kg. en 9 mois. En fait, cet amaigrissement se produit pendant les 4 premiers mois du traitement. Bonnes activité antidiabétique et tolérance digestive.

Observation n° 93 : TRI. Jacques

Agé de 47 ans, ce malade a pesé 116 kg. en 1967 pour 1,61m.

Son père est diabétique, et il a eu un enfant de 4,5 kg.

Diabète dépisté en octobre 1968 par examen systématique, traité par 2 Anphar, si bien qu'il perd 6,7 kg. en 3 mois.

Le 25/1/68, poids 99,3 kg., glycémie 1,04, glycosurie 0. On le passe à 2 Glucophage-Retard par jour.

Le 20/1/69, poids 99,6 kg., glycémie 0,93, glycosurie 0.

Le 19/5/69, poids 93,4 kg., glycémie 0,93, glycosurie.

Au total : perte de 5,9 kg. en 4 mois : l'amaigrissement est en progression régulière. Très bonnes tolérance clinique et action antidiabétique.

Observation n° 94 : VAL. Roger

Agé de 57 ans, pèse 95 kg. en 1960 pour 1,75m.

Diabète découvert en 1960 par examen systématique, traité par Dolipol et régime pendant 4 ans : son poids passe de 88,2 kg. à 89,4 kg.

Le 24/6/68, poids 89,4 kg., glycémie 1,34, glycosurie 0. L'urée est à 0,40, le cholestérol à 2,70. On prescrit régime restrictif + 1 Anphar.

Le 28/10/68, poids 89,7 kg., glycémie 1,65, glycosurie 0. On passe à 2 LA 6024.

Le 24/3/69, poids 88,3 kg., glycémie 1,54, glycosurie 0.

Le 27/7/69, poids 86,6 kg., glycémie 1,22, glycosurie 0. L'urée est à 0,33, le cholestérol à 2,54.

Au total : perd 3,1 kg. en 9 mois. Tolérances biologique et clinique parfaites, très bonne action antidiabétique.

Observation n° 95 : VAN Pauline

Agée de 81 ans, a pesé 72 kg. en 1951 pour 1,50m.

Ses parents, son frère et sa soeur sont diabétiques.

En 1962, a des douleurs des membres inférieurs. Etant donné l'obésité on demande une HGO : flèche à 2,20 sans glycosurie. Elle est alors mise au régime strict.

Revient en septembre 1967 : a pris 15 kg. en quelques mois à la suite d'une dépression nerveuse et est insuffisante cardiaque. On la met alors à 1000 calories par jour + 2 Glucophage. Elle perd 4 kg. en 19 mois.

Le 28/4/69, poids 68 kg., glycémie 1,18, glycosurie 0. A noter qu'elle a eu une hémiplégie en novembre 1968. On donne 1 LA 6024/jour.

Le 15/5/69, poids 62 kg., glycémie 1,10. On continue.

Le 9/6/69, poids 61 kg., glycémie 1,02, glycosurie 0.

Au total : a perdu 7 kg. en 6 semaines, sans troubles digestifs, avec un diabète restant parfaitement équilibré.

Observation n° 96 : VAQ. Louis

Agé de 57 ans, a pesé 99 kg. en 1965 pour 1,79m.

A une tante diabétique. Atteint de pityriasis versicolor en 1952.

Diabète découvert par examen systématique en 1965 : traité par régime seul jusqu'en 1969, il perd 10,5 kg.

Le 29/4/69, poids 84 kg., glycémie 1,78, glycosurie 12,75 g./24 h. Il est mis à 1 Glucophage-Retard/jour.

Le 24/6/69, poids 82 kg., glycémie 1,47, glycosurie 0. On apprend qu'il a arrêté le traitement à la troisième semaine, car il maigrissait !

Au total : perd 2 kg. en 2 mois. Bonne action sur le diabète. Très bonne tolérance digestive.

Observation n° 97 : VIG. Rémy

Agé de 51 ans, pèse 104 kg. en 1967, pour 1,69m.

Antécédent : tétanos à 17 ans. Malade éthylique.

Diabète découvert en juin 1967 par examen systématique : glycémie 2,18, glycosurie 40 g./24 heures, flèche d'HGO à 3,84. Le fond d'oeil est normal, l'urée à 0,32. On le traite successivement par 3 Glucophage, 2 Insoral, et 3 Anphar. Son poids passe de 104,2 à 101 kg. en 20 mois.

Le 13/2/69, glycémie 1,40, glycosurie 0. On donne 2 LA 6024.

Le 28/4/69, poids 102,2 kg., glycémie 1,40, glycosurie 0.

Au total : a pris 1,2 kg. en 10 semaines. Bonne activité antidiabétique, très bonne tolérance.

Observation n° 98 : VIN. Emma

Agée de 69 ans, a pesé 70 kg. en 1968 pour 1,57m.

A des ulcères variqueux depuis 1937, ce qui fait découvrir son diabète par examen systématique en 1968. Elle est traitée par ANP 3310, Diabiphage pendant 8 mois, Son poids reste stable à 70 kg.

Le 4/11/68, poids 70 kg., glycémie 1,36, glycosurie trace. On le met à 2 Glucophage-Retard/jour.

Le 27/12/68, poids 70 kg., glycémie 1,28, glycosurie 3,50 g./24 h. Comme elle n'a pas maigri, on passe à 3 LA 6024 par jour.

Le 27/1/69, poids 68 kg., glycémie 1,40, glycosurie 0. Elle dit avoir eu une diarrhée fébrile le 15 janvier.

Le 10/5/69, poids 68 kg., glycémie 1,24, glycosurie 0.

Au total : perd 2 kg. en 6 mois (en fait n'a perdu du poids, temporairement, que lorsque l'on a augmenté la dose). Très bonne action anti-diabétique. La diarrhée est-elle due au médicament ou à la grippe ?

Observation n° 99 : WER. Andrée

Agée de 33 ans, pèse 90 kg. en 1962 pour 1,69m.

Diabète découvert en 1962, non traité et sans régime.

Le 22/2/65 : poids 83,8 kg., glycémie 2,27, glycosurie 30 g./litre. On traite pendant 3 ans et demi par Dolipol, Glucidoral et Glucophage. Le poids reste stable.

Le 8/7/68, poids 83,6 kg., glycémie 1,13, glycosurie 0. On passe à 2 Glucophage-Retard par jour.

Le 10/3/69, poids 83,1 kg., glycémie 1,40, glycosurie 0.

Le 25/7/69, poids 82,8 kg., glycémie 1,30, glycosurie 0.

Au total : Amaigrissement négligeable en 1 an, très bonne tolérance, équilibre du diabète satisfaisant.

Observation n° 100 : WOL. Simone

Agée de 66 ans, pèse 66 kg. en 1963 pour 1,60m.

Mère diabétique, mais a eu 2 enfants de moins de 4 kg. à la naissance.

Diabète découvert par examen systématique en 1964.

Le 17/3/64, poids 65 kg., glycémie 2,43, glycosurie 20 g./24 heures. La TA est à 20/10, le cholestérol à 4,20. On la traite par régime, Glucidoral + Glucophage, puis Dolipol + Glucophage.

Le 19/11/68, poids 68 kg., glycémie 1,57, glycosurie 0. TA : 22/12. On passe à 3 Glucophage-Retard/jour.

Le 24/4/69, poids 64 kg., glycémie 1,14, glycosurie 0.

Le 28/10/69, poids 64 kg., glycémie 1,23, glycosurie 0. Le cholestérol est à 2,45 g./litre.

Au total : perd 4 kg. en 5 mois, puis 0 en 6 mois. Parfaite tolérance digestive et très bon équilibre du diabète.

---



## RESULTATS

Rappelons tout de suite que cette étude, menée sur un plan uniquement clinique, n'a pas de prétentions statistiques au sens mathématique du terme, les observations de malades traités en ambulatoire ne se prêtant guère à ce type d'expérience (voir pour comparaison l'article de CLARKE et DUNCAN, 13).

Nos observations ne sont liées entre elles que parce qu'il s'agit toujours de diabétiques pléthoriques d'âge moyen, traités par le LA 6024 à un moment donné.

### I.- GENERALITES

A/. Ces observations sont celles de 71 hommes et 29 femmes.

B/. Âges :

a) extrêmes : 22 et 81 ans.

b) moyenne : 54 ans et 11 mois.

|                                            |                    |
|--------------------------------------------|--------------------|
| c) <u>tranches d'âge</u> : 20 à 30 ans : 2 | 51 à 60 ans : 39   |
| 31 à 40 ans : 7                            | 61 à 70 ans : 27   |
| 41 à 50 ans : 19                           | 71 ans et plus : 6 |

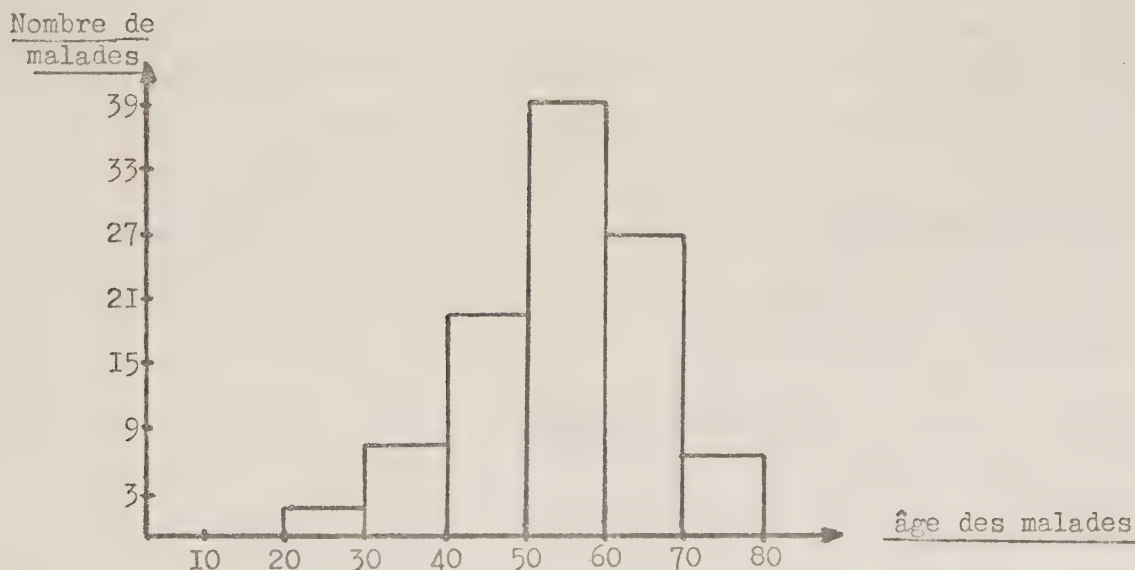


Fig. 4 AGE DES MALADES

C/. Ancienneté du diabète

a) extrêmes : quelques jours et 26 ans.

b) moyenne : 4 ans et 11 semaines.

D/. Durée du traitement

a) extrêmes : 2 semaines et 23 mois.

b) moyenne : 29,6 semaines (à peu près 7 mois).

| Durée du traitement | Nombre | Durée du traitement | Nombre | Durée du traitement | Nombre |
|---------------------|--------|---------------------|--------|---------------------|--------|
| 0 à 2 mois          | 14     | 8 à 10 mois         | 12     | 14 à 16 mois        | 2      |
| 2 à 4 mois          | 24     | 10 à 12 mois        | 6      | 16 à 18 mois        | 3      |
| 4 à 6 mois          | 18     | 12 à 14 mois        | 3      | + de 18 mois        | 4      |
| 6 à 8 mois          | 14     |                     |        |                     |        |

DUREE DE TRAITEMENT

Tableau 8

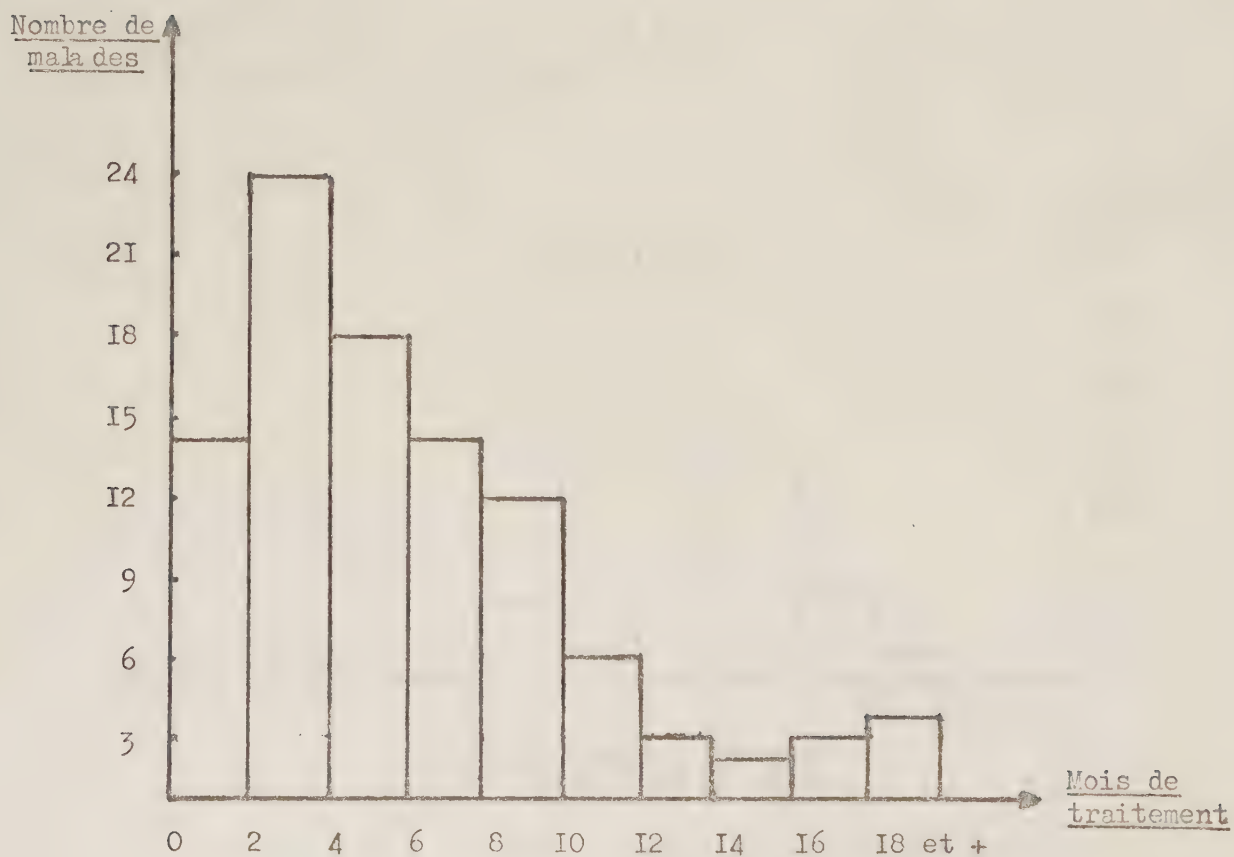


Fig. 5 DUREE DU TRAITEMENT

Le tableau 8 et la figure 5 expliquent que les chiffres relatifs à l'amaigrissement que nous verrons plus loin ne seront explicites que pour les 12 premiers mois de traitement : trop peu de malades ont été soumis au LA 6024 pour une durée supérieure.

E/. Contrôle du diabète pendant le traitement :

Nous avons choisi les critères suivants :

- = très bien ou bien : glycémie inférieure à 1,50g./litre  
et/ou glycosurie inférieure à 10g./l.
- = médiocre : glycémie inférieure à 1,80g./l.  
et/ou glycosurie comprise entre 10 et 30g./l.
- = mauvais : glycémie supérieure à 1,80g./l.  
et/ou glycosurie supérieure à 30g./l.

|                   |    |                                                                                             |                         |   |
|-------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---|
| Très bien ou bien | 84 | Mauvais  | Avec troubles digestifs | I |
| Médiocre          | 13 |                                                                                             | Sans troubles digestifs | I |

CONTROLE DU DIABETE

Tableau 9

Notre propos n'étant pas de parler du Glucophage-Retard en tant qu'antidiabétique, nous ne nous étendrons pas sur ce sujet. Néanmoins, on ne peut que se féliciter que 85% des malades soient bien ou très bien

équilibrés (A noter l'observation 85 d'une patiente non diabétique).

Chez deux malades cependant, l'équilibre du diabète a été mauvais. Le premier des mauvais équilibres concerne l'observation 56 : bon amaigrissement, mais très fatigué, mis à la retraite depuis peu, on est obligé de donner le traitement oral connu comme le plus efficace (2 Glucophage-Retard + 3 Diabinèse) en espérant pouvoir éviter le recours à l'insuline; le second a rapport à l'observation 88 : le Glucophage-Retard y provoque une diarrhée importante, obligeant à l'arrêt du produit.

F/. Tolérance biologique :

a) considérée comme bonne si les chiffres (selon les cas : numération-formule globulaire, bilan lipidique, azotémie) ont baissé ou sont restés stables à 2 examens successifs, moyenne s'ils ont augmenté.

b) elle a été 15 fois bonne (souvent abaissement significatif, surtout en ce qui concerne les taux de lipides et de cholestérol), 2 fois moyenne (observations 27 et 32 dans lesquelles on constate une élévation des taux lipidiques).

G/. Traitements antérieurs :

a) le Glucophage-Retard a été donné d'emblée dans 25 cas.

b) un ou plusieurs autres médicaments antidiabétiques ont été prescrits avant le Glucophage-Retard. Nous reverrons ceci ultérieurement, dans le paragraphe sur l'efficacité comparée des divers antidiabétiques oraux sur l'amaigrissement.

## II.- ETUDE DE L'AMAIGRISSEMENT SOUS TRAITEMENT PAR LE LA 6024

A/. Nous avons parlé :

= d'amaigrissement si la perte de poids moyenne était SUPERIEURE à 0,5 kg./mois de traitement.

= de poids stable si la perte de poids était comprise entre 0 et 0,49 kg./mois.

= de gain de poids dans les autres cas.

B/. Le poids moyen au début du traitement par le Glucophage-Retard était de 90,31 kg., pour une taille moyenne de 1,69m.

C/. Réalité de l'amaigrissement : nous allons présenter les résultats sous forme de tableaux, sur 106 cas, car 2 malades ont été suivis suffisamment longtemps pour que leur comportement vis-à-vis du Glucophage-Retard varie, et 4 patients ont été traités en 2 fois.

|                |                    |
|----------------|--------------------|
| Amaigrissement | 83/106 soit 78,29% |
| Poids stable   | 15/106 soit 14,15% |
| Gain de poids  | 8/106 soit 7,55%   |

|        | Amaigrissement |             |         |                |            |                    | Poids stable | Gain de poids | Total |
|--------|----------------|-------------|---------|----------------|------------|--------------------|--------------|---------------|-------|
|        | Vus une fois   | Progres-sif | Retardé | Initial        |            |                    |              |               |       |
|        |                |             |         | Puis plus lent | Puis arrêt | Puis gain de poids |              |               |       |
| Nombre | 25             | 12          | 5       | 15             | 15         | 11                 | 15           | 8             | 100   |
| %      | 23,58          | 11,32       | 4,72    | 14,15          | 14,15      | 10,37              | 14,15        | 7,55          | 100   |

MODALITES DE L'AMAIGRISSEMENT

Tableau II

En ne considérant que les malades qui ont été vus plus de 2 fois, et qui ont maigri grâce au traitement, le tableau ne concerne plus que 58 cas qui se décomposent ainsi : (tableau I2)

|                        |                     |    |       |
|------------------------|---------------------|----|-------|
| Progression régulière  |                     | 12 | 20,7% |
| Amaigrissement retardé |                     | 5  | 8,6%  |
| Amaigrissement initial | puis arrêt          | 15 | 25,9% |
|                        | puis ralentissement | 15 | 25,9% |
|                        | puis gain de poids  | 11 | 18,9% |

Tableau I2

I°) Ces résultats sont remarquables :

= on constate qu'il y a absence de gain de poids dans 92,45% des cas, alors que la tendance avant le début du traitement était de 51,6% au gain de poids, de 75,8% soit au gain de poids, soit au poids stable.

= l'amaigrissement en début de traitement se voit dans 75,47% des cas.

= par contre, l'amaigrissement en pourcentage du poids des malades au début du traitement fait apparaître (hormis la tranche de 20 à 30 ans, non significative car portant seulement sur deux cas) que les malades maigrissent d'autant mieux qu'ils sont plus jeunes, le pourcentage de poids perdu diminuant régulièrement à partir de 30 ans.

b) en fonction de la durée du traitement : la courbe qui suit (figure 6) se décompose en deux parties :

= d'une part les variations moyennes de poids entre deux examens successifs, par mois de traitement (trait fin).

= d'autre part, l'amaigrissement moyen par périodes de traitement de 4 mois (trait épais).

Variations de poids (kg)

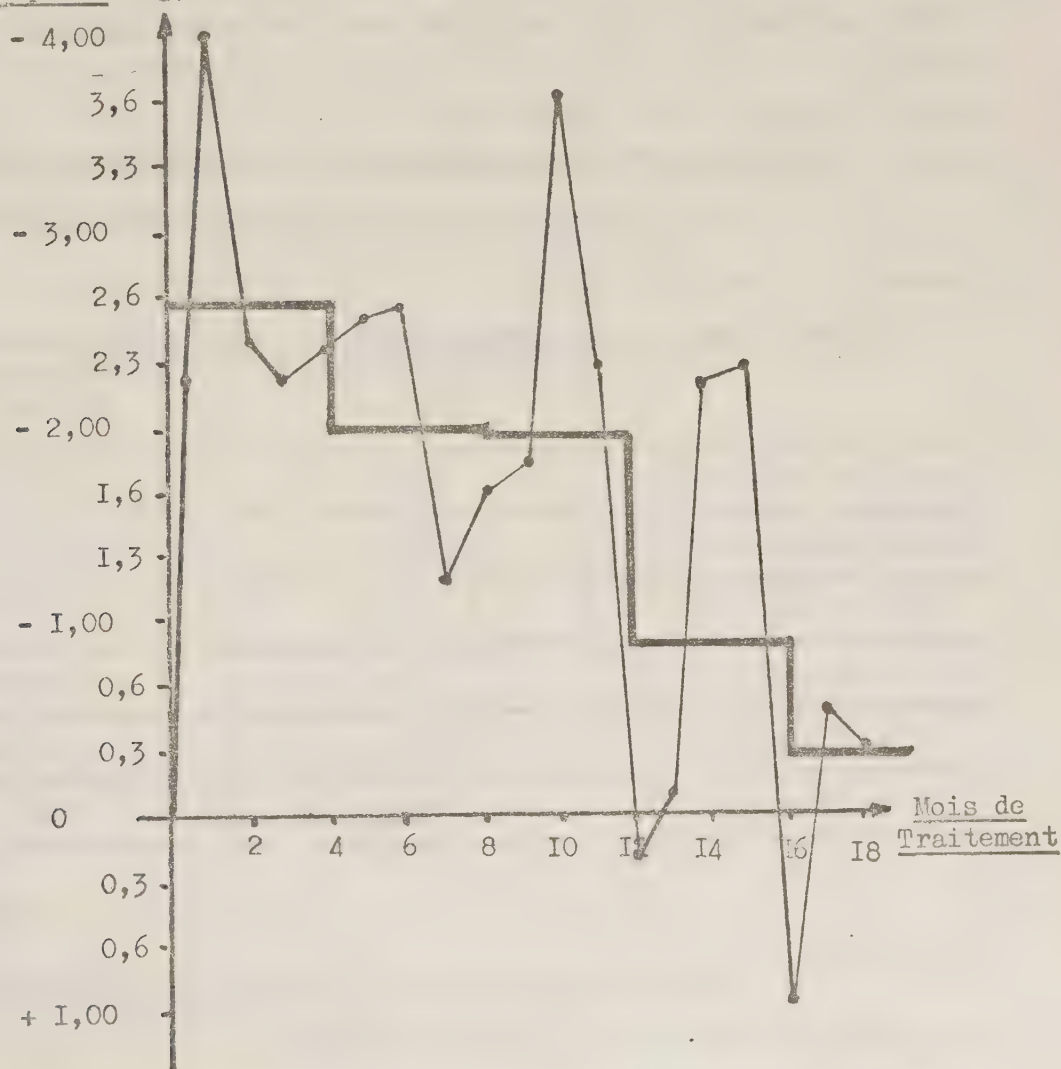


Fig. 6 VARIATIONS DU POIDS SELON LA DURÉE DU TRAITEMENT

= il y a dans 4,72% des cas une stabilité du poids avant que ne débute l'amaigrissement. Ce point n'a jamais, à notre connaissance, été souligné. Faut-il l'attribuer à une certaine période de latence du médicament, ou à une mauvaise observance du régime par les malades ? Nous posons la question.

2°) L'AMAIGRISSEMENT MOYEN PAR MOIS DE TRAITEMENT est de :

1,169 kg./mois

3°) Le poids moyen en fin de traitement est de 81,92 kg. alors qu'il était de 90,31 kg. lors de la première prescription de LA 6024.

4°) Etude de l'amaigrissement en fonction de certains paramètres.

a) en fonction de l'âge des malades (tableau 13)

| Tranche d'âge    | Amaigrissement moyen par mois (en kg.) | Amaigrissement en % du poids réel des malades |
|------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 21 à 30 ans : 2  | 1,33                                   | 3,14                                          |
| 31 à 40 ans : 7  | 1,39                                   | 5,31                                          |
| 41 à 50 ans : 19 | 1,33                                   | 4,86                                          |
| 51 à 60 ans : 39 | 1,10                                   | 4,82                                          |
| 61 à 70 ans : 27 | 0,71                                   | 4,63                                          |
| 71 et plus : 6   | 1,03                                   | 4,53                                          |

Tableau 13

= l'amaigrissement moyen par mois, en kilogrammes, ne semble pas avoir de rapport avec l'âge des malades.

Cette courbe permet de constater :

= que l'amaigrissement initial est important (2,65 kg. en moyenne pendant les quatre premiers mois)

= qu'il y a ensuite un plateau, pendant les huit mois suivants de traitement, à 2,03 puis 1,90 kg./4 mois, ce qui correspond à ce qu'ont observé la plupart des auteurs (MUNRO et coll. 56, PEDERSEN 61, PEDERSEN et OLESEN 62, ROGINSKY et SANDLER 71) : épuisement progressif de l'effet amaigrissant des Biguanides.

= après la première année de traitement, l'amaigrissement reste notable (0,82 kg./mois) jusqu'au 16ème mois de traitement. Après quoi, nous ne possédons plus guère de chiffres. La perte de poids devient faible (0,37 kg. de moyenne). Il est nécessaire, pour constater l'effet amaigrissant à long terme du Glucophage-Retard, d'entreprendre de nouvelles expériences, ou de poursuivre celle-ci.

c) en fonction des doses ingérées (tableau I4)

| Doses (c/jour) | Nombre de cas | Amaigrissement moyen en kg/mois |
|----------------|---------------|---------------------------------|
| 1              | 35 (30,70%)   | 1,57                            |
| 2              | 55 (48,24%)   | 0,91                            |
| 3              | 24 (21,05%)   | 1,17                            |

Tableau I4

Le tableau porte sur 114 cas, car 14 malades ont eu, en cours de traitement, soit une augmentation, soit une diminution de leur posologie quotidienne.

Il ne semble pas, d'après ces résultats, qu'il y ait un rapport entre dose incrée et amaigrissement moyen (ce qui s'accord avec les conclusions de CLARKE et DUNCAN 13, MEHROTRA et YOUNG 50, PATEL et STOWERS 57).

d) en fonction du poids des malades au début du traitement  
(tableau I5)

| Amaigrissement total, en pourcentage<br>du poids des malades au début du traitement | Nombre de cas |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| + 10% à + 5,1%                                                                      | 0             |
| + 5% à + 0,1%                                                                       | 8             |
| 0% à - 5%                                                                           | 50            |
| - 5,1% à - 10%                                                                      | 35            |
| -10,1% à - 15%                                                                      | 11            |

Tableau I5

L'amaigrissement obtenu semble être indépendant du degré d'obésité des malades, mesuré au début du traitement par le Glucophage-Retard.

e) en fonction de l'excès pondéral au début du traitement

= la moyenne d'excès pondéral au début du traitement par le Glucophage-Retard était de : 35,7% ( mesuré d'après la formule de Lorentz:

$$P = T - 100 - \left( \frac{T-150}{4} \right)$$

Nombre de malades

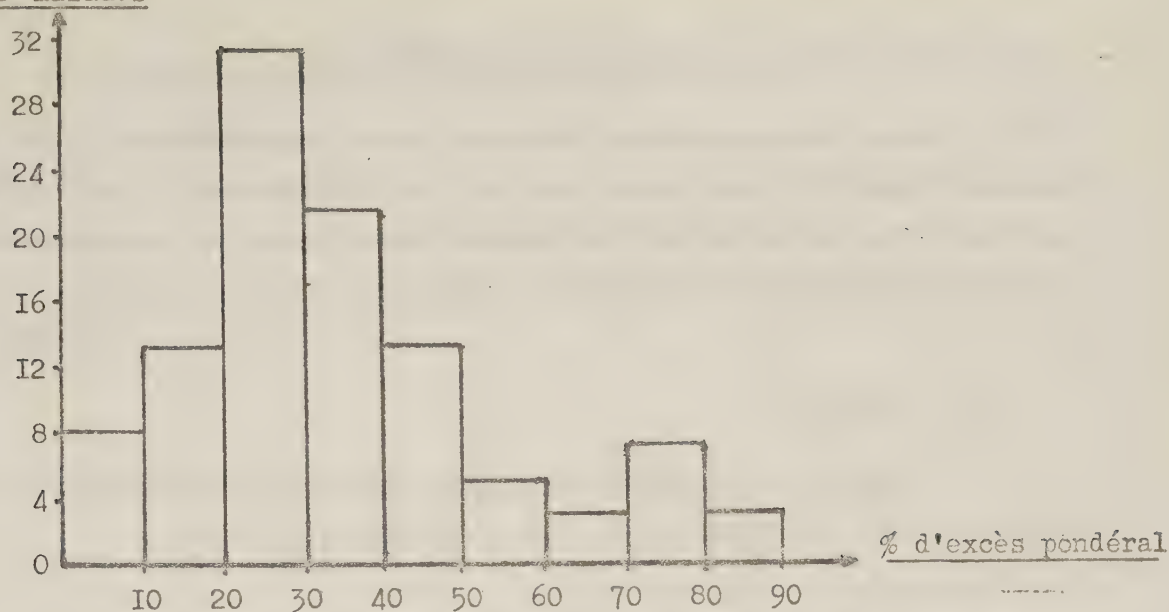


Fig. 7 EXCES PONDERAL DE NOS MALADES

| Excès pondéral | Nombre | Variations du poids sous traitement |           |            |
|----------------|--------|-------------------------------------|-----------|------------|
|                | I04    | Gain                                | Stabilité | Perte      |
| 0 - 10%        | 8      | --                                  | 1 (12,5%) | 7 (87,5%)  |
| 11 - 20%       | 13     | 1 (7,7%)                            | 2 (15,4%) | 10 (76,9%) |
| 21 - 30%       | 31     | 2 (6,4%)                            | 7 (22,6%) | 22 (71%)   |
| 31 - 40%       | 21     | 1 (4,7%)                            | 1 (4,7%)  | 19 (90,5%) |
| 41 - 50%       | 13     | 2 (15,4%)                           | 2 (15,4%) | 9 (69,2%)  |
| 51 - 60%       | 5      | 1 (20%)                             | --        | 4 (80%)    |
| 61 - 70%       | 3      | --                                  | 2 (66,6%) | 1 (33,3)   |
| 71 - 80%       | 7      | 1 (14,3%)                           | --        | 6 (85,7%)  |
| 81 - 90%       | 3      | --                                  | --        | 3 (100%)   |

VARIATION DU POIDS EN FONCTION DE L'EXCES PONDERAL Tableau 16

L'amadrissement n'a, d'après le tableau précédent, pas de rapport avec l'excès pondéral des malades au début du traitement. En d'autres termes, les malades ne maigrissent pas d'autant plus facilement qu'ils sont plus obèses.

### III.- LES TROUBLES DIGESTIFS PENDANT LE TRAITEMENT

Si nous nous permettons d'introduire un chapitre ayant trait aux troubles digestifs occasionnés par le Glucophage-Retard, c'est que ces incidents peuvent avoir une incidence directe sur notre propos principal : l'amaigrissement (PATEL et STOWERS, etc..).

#### A/. Fréquence

Dans 19 cas sur 100, nous avons retrouvé par l'interrogatoire de nos malades des troubles digestifs. En voici le détail :

|             |    |                                      |    |
|-------------|----|--------------------------------------|----|
| Diarrhées : | 9% | Etat saburral des voies digestives : | 1% |
| Nausées :   | 4% | Constipation :                       | 3% |
| Anorexie :  | 5% | Brûlures gastriques :                | 5% |

Tableau I7

L'intensité des troubles, leur évolution, les rapports qu'ils contractent avec l'équilibre du diabète et le degré d'amaigrissement feront l'objet du tableau I8 (page I24).

Notons bien que ces ennuis du traitement ont été très légers dans 7 cas sur 19, et qu'ils ont disparu sans autre forme de procès dans 5 cas, pendant la première semaine de traitement.

B/. Troubles digestifs et équilibre du diabète.

Le diabète est resté très bien équilibré dans 19 cas (73,7%), cependant que le contrôle a été médiocre dans 3 cas (15,8%), et mauvais une fois. Dans un cas, les chiffres n'étaient pas notés dans l'observation. Il semble donc que les troubles digestifs ne déséquilibrent pas le diabète.

C/. Troubles digestifs et amaigrissement.

L'amaigrissement a été net dans 16 cas sur 19, et il y a eu gain de poids dans 3 cas (15,8%), c'est-à-dire dans un pourcentage de cas supérieur à la moyenne générale. Il semble donc que, là aussi, les troubles digestifs n'interviennent pas. En fait, il est probable qu'il existe une anorexie infra-clinique, quasi constante, qui serait la cause principale de l'amaigrissement constaté. Il va de soi qu'il ne s'agit là que d'une hypothèse, que son énoncé en soi rend difficile à démontrer.

D/. Intensité.

Les troubles digestifs constatés ont été importants dans 8 cas, obligeant à l'arrêt du traitement 4 fois : une fois sur deux, l'amaigrissement a été cependant satisfaisant, et le diabète ne s'est trouvé déséquilibré qu'une seule fois (observation 88).

Il est à noter que nous avons relevé 3 cas de constipation, dont 1 très important. Nous n'avons pas relevé dans la littérature semblable incident.

E/. Notons enfin un cas où la prescription de Glucophage-Retard a provoqué des céphalées (observation 48).

| N° Observation                                                  | 5  | 6   | 10  | 17  | 21  | 22 | 26 | 32 |
|-----------------------------------------------------------------|----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|
| Diarrhées                                                       | ++ |     | +++ | +++ |     |    | ++ |    |
| Nausées                                                         |    |     | +++ |     |     |    |    |    |
| Constipation                                                    |    | +   |     |     | +++ | +  |    |    |
| Douleurs                                                        |    |     |     | ++  |     |    |    | +  |
| Etat saburral                                                   | ++ |     |     |     |     |    |    |    |
| Anorexie                                                        |    | +++ |     |     |     |    |    | +  |
| Doses                                                           | 2  | 2   | 3   | 2   | I   | I  | 2  | I  |
| Arrêt des troubles sans réduction des doses                     |    | +   |     |     | +   | +  |    | +  |
| Arrêt des troubles par réduction des doses (I c. en moins/jour) | +  |     |     |     |     |    | +  |    |
| Arrêt du traitement à cause des troubles                        |    |     | +   | +   |     |    |    |    |
| Equilibre du diabète                                            | +  | +   | ?   | +   | +   | +  | +  | +  |
| Amaigrissement                                                  | +  | +   | +   | 0   | +   | +  | +  | +  |

TROUBLES DIGESTIFS ET

Légende : Troubles digestifs : +++ Importants  
 ++ Modérés  
 + Légers

Equilibre du diabète : + Très bien  
 = Moyen  
 0 Mauvais

Amaigrissement : + Très bien  
 0 Gain de poids

| 33 | 34  | 35 | 42  | 48 | 71  | 72 | 81 | 82 | 88 | 98  |
|----|-----|----|-----|----|-----|----|----|----|----|-----|
|    |     |    | +   | ++ | ++  |    |    |    | ++ | +++ |
|    |     | +  | +++ |    | ++  |    |    |    |    |     |
|    |     |    |     |    |     |    |    |    |    |     |
| +  |     |    |     |    | +++ |    | +  |    |    |     |
|    |     |    |     |    |     |    |    |    |    |     |
|    | +++ |    | ++  |    | +   | +  |    | +  |    |     |
| 2  | 2   | 3  | 2   | 3  | 3   | I  | I  | 3  | 2  | 3   |
| +  | +   |    |     | +  |     | +  | +  |    |    | +   |
|    |     | +  |     |    |     |    |    | +  |    |     |
|    |     |    | +   |    |     |    |    |    | +  |     |
| +  | +   | =  | +   | =  | =   | +  | +  | +  | 0  | +   |
| +  | +   | +  | 0   | +  | +   | +  | 0  | +  | +  | +   |

GLUCOPHAGE-RETARD

Tableau 18

#### IV.- EFFICACITE COMPAREE DES AUTRES TRAITEMENTS ANTIDIABETIQUES SUR L'AMAI-GRISSEMENT

A/. 75 malades ont reçu, avant le Glucophage-Retard, un ou plusieurs autres médicaments antidiabétiques :

- |                   |                            |
|-------------------|----------------------------|
| - régime seul : 9 | - SH + biguanides : 20     |
| - insuline : 7    | - insuline + biguanide : I |
| - sulfamides : 39 | - non précisé : I          |
| - biguanides : 28 |                            |

B/. Nous avons établi, lorsque nous possédions les chiffres, une comparaison de ces divers traitements avec le LA 6024, sur le degré d'amaigrissement obtenu. Le tableau qui suit est assez significatif : (tableau I9)

|                       | Action du Glucophage-Retard |          |            |
|-----------------------|-----------------------------|----------|------------|
|                       | Meilleure                   | Analogue | Inférieure |
| Régime seul           | 6 (75%)                     | ----     | 2 (25%)    |
| SH + régime           | 20 (64%)                    | 7 (23%)  | 4 (13%)    |
| Big. + régime         | II (32,5%)                  | I2 (35%) | II (32,5%) |
| SH + big.<br>+ régime | 9 (50%)                     | 7 (39%)  | 2 (11%)    |

Tableau I9

On voit la nette différence qui existe entre les sulfamides et les Biguanides quant à l'amaigrissement : le Glucophage-Retard a une action supérieure à celles des sulfamides (à régime égal) dans 64% des cas, tandis que la comparaison par rapport aux autres biguanides n'est à son avantage que dans 32,5% des cas.

Remarquons que ces quelques chiffres seraient probablement encore davantage significatifs si nous pouvions avoir suivi de près la manière dont les malades suivaient leur régime pendant les différents traitements.

## CONCLUSIONS



A/. Rappelons quelques chiffres

- amaigrissement dans 78,29% des cas.
- amaigrissement moyen : 1,069 kg./mois.
- amaigrissement notable pendant la première année du traitement, s'épuisant ensuite progressivement.
- il n'y a pas de rapport entre l'amaigrissement d'une part, et la dose ingérée, l'équilibre du diabète, l'excès pondéral au début du traitement, d'autre part.
- le LA 6024 se révèle plus efficace, à régime égal, que les sulfamides hypoglycémisants dans 64% des cas, les autres Biguanides dans 32,5% des cas, l'association sulfamide-biguanide dans 50% des cas.

B/. Soulignons quelques points

1° Le Glucophage-Retard favorise l'amaigrissement, en particulier au début du traitement, lors de l'instauration du régime hypocalorique, qui reste un élément indispensable du traitement des diabétiques.

2° Si on le compare aux sulfamides, avec régime identique, la différence est nette.

3° L'amaigrissement se manifeste en l'absence de troubles digestifs dans la grande majorité des cas.

4° La facilité à suivre le régime est accrue (anorexie infra-clinique).

5° Si le diabète est bien équilibré, et si le poids est insuffisant, jamais l'augmentation de la ration avec celle de la dose de biguanide nécessaire pour l'assimiler ne permet de faire reprendre du poids.

---







## BIBLIOGRAPHIE

- 1 . ALTERMAN S.L., LOPEZ-GOMEZ A.A.  
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1968, 148, 884.  
Phenformin Effect on Body Weight, Lipids, and Glucose Regulation.
- 2 . ALTSCHULD R.A., KRUGER F.A.  
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1968, 148, 612.  
Inhibition of Hepatic Gluconeogenesis in Guinea Pig by Phenformin.
- 3 . AUBERTIN E., ROY A., WONE Ch.  
J. Med. Bordeaux. 1960, 137, 260.  
Etude d'un nouvel hypoglycémiant de synthèse dérivé des Biguanides.
- 4 . AZERAD E., LUBETZKI J.  
Presse Médicale. 1959, 67, 765.  
Traitement du diabète par le NN-diméthylbiguanide ( LA 6023 ).
- 5 . AZERAD E., LUBETZKI J.  
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris. 1959, 132.  
Traitement du diabète de l'adulte par le diméthylbiguanide ( LA 6023 ).
- 6 . BATEMAN T.  
Lancet. 1965, I, 320.  
Phenformin in Weight Reduction of Obese Diabetics.
- 7 . BECKMANN R.  
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1968, 148, 820.  
The Fate of Biguanids in Man.
- 8 . BOULET P., MIROUZE J., SCHMOUKER Y., BIRO L.  
Klin. Wschr. 1961, 39, 7.  
Die Wirkung des Phenätylbiguanides auf die Glucoseresorption.
- 9 . BOULET P., MIROUZE J., SCHMOUKER Y.  
Presse Médicale. 1960, 68, 2123.  
Intérêt de l'association arylsulfamide-biguanide dans le traitement du diabète sucré.

10. BUTTERFIELD W.H.J., DETTWYLER W.  
Le Diabète. 1964, 12, 229.  
Mécanisme d'action de la Phénéthylbiguanide.
11. BUTTERFIELD W.H.J.  
Journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel-Dieu. 1964, 139.  
Métabolisme et actions physiologiques des Biguanides.
12. BUTTERFIELD W.H.J.  
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1968, 148, 724.  
The Effects of Phenformin on Peripheral Glucose Utilization and Insulin Action in Obesity and Diabetes Mellitus.
13. CLARKE B.F., DUNCAN L.P.J.  
Lancet. 1968, 1, 123.  
Comparison of Chlorpropamide and Metformin Treatment on Weight and Blood-Glucose Response of Uncontrolled Obese Diabetics.
14. COHEN Y., COSTEROUSSE O.  
Thérapie. 1961, 16, 109.  
Etude autoradiographique chez la souris, d'un antidiabétique oral:  
Le NN-diméthylbiguanide marqué au Carbone 14.
15. COURTOIS J.E., PERLES R.  
Précis de Chimie Biologique.  
Masson et Cie. 1963.
16. CUCCERACCI L., STRATA A., GIULIANI U., CUCCERACCI P., DELL'ANNA A.  
Acta Diab. Latina. 1968, 5, 580.  
Le Biguanidi nel trattamento dell'obesita. Nota I. Ricerca clinica controllata con placebo, anoressanti, fenformina et metformina.
17. CZYZYK A., TALECKI J., JADRESKI J., PANIK S., SZCZEPANIK. Z.  
Diabetes. 1968, 17, 492.  
Effects of Biguanids on Intestinal Absorption of Glucose.
18. DEBRY G., CHERRIER F.P.  
Thérapie. 1965, 20, 351.

19. DEBRY G., LAURENT J.

J. Med. Lyon. 1966, 47, 395.

Résultats du traitement du diabète sucré de l'adulte par la Metformine (à propos de 220 observations).

20. DEBRY G., LAURENT J., CHERRIER P., VINIAKER H.

Congr. Europ. Malad. Nutr. et Dismétaboliques.

Soc. Eaux Min. Vittel. Paris 1966, IX, 161.

L'influence des Biguanides sur le métabolisme de l'acide lactique chez le diabétique.

21. DEBRY G., LAURENT J., CHERRIER P., VINIAKER H.

Gaz. Med. France. 1967, 74, 624.

Influence des Biguanides sur le métabolisme de l'acide lactique chez le diabétique.

22. DELACOUX E.

Sem. Thér. 1961, 37, 915.

La Chimiothérapie antidiabétique.

23. DEMPSEY M.E.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 1968, 148, 631.

Inhibition of Lipid Biosynthesis.

24. DEROT M.

Collection Médico-chirurgicale Flammarion, 1962.

Diabète et Maladies de la Nutrition.

25. DEROT M., RATHERY M.

Gaz. Med. de France. 1968, 75, 6620.

Expertise clinique: comprimés de LA 6024: Glucophage-Retard.

26. DETTWILER W., BUTTERFIELD W.J.H.

Le Diabète. 1964, 7, 229.

Mécanisme d'action de la Phénéthylbiguanide.

27. DEUIL R.

Assises de Médecine. 1968, 26, 299.

Le traitement du diabète de la cinquantaine.

28. DEUIL R.  
Gaz. Méd. France. 1969, 76, 5631 et 5915.  
Dix ans de traitement oral du diabète.
29. DEUIL R., MUNDLER B., PUECH H.  
Entretiens de Bichat. Médecine. 1968, 387.  
Le diabète secondairement insulino-dépendant de l'adulte.
30. DEUIL R., MUNDLER B., PUECH H.  
Entretiens de Bichat. Thérapeutique. 1968.  
Attaque et poursuite du traitement oral du diabète de l'adulte.
31. DITSCHUNEIT H., LOTZ W., FRITZCHE W., PFEIFFER E.F.  
IVème Congr. Diab. Fed. Genève. 1961, 740.  
Über den Wirkungsmechanismus Blutzuckersenkender Biguanides.
32. DUVAL D.  
Thérapie. 1959, 14, 70.  
Recherches pharmacodynamiques sur le NN-diméthyldiguanide (LA 6023).
33. DUVAL D.  
Thèse de Pharmacie. Paris. 1960, n° 94.  
Contributions à l'étude de l'action hypoglycémiante des Biguanides.
34. ELPERN B.  
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1968, 148, 577  
Chemistry of the Biguanids.
35. FAJANS S.S., KOEHLER J.A., DOERNBERG H., LAWRENCE H.L., COHN J.W.  
Diabetes. 1960, 2, 194.  
Metabolic Effects of DB<sub>I</sub> in Normal Subjects and in Diabetic Patients.
36. FEARNLEY G.R., CHAKRABARTI R., HOCKING E.D., EVANS J.  
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1968, 148, 840.  
Fibronolytic Effect of Biguanids.
37. FELIX H., FREYRIA J.  
non publié.  
Indications thérapeutiques du Glucophage-Retard.

38. GERSHBERG H., JAVIER Z., HULSEM M., HECHT A.  
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1968, 148, 914.  
Influence of Hypoglycemic Agents on Blood Lipids and Body Weight  
in Ketoacidosis-Resistant Diabetics.
39. GOTTLIEB B., AULD W.H.R.  
Br. Med. J. 1962, I, 680.  
Metformin in Treatment of Diabetes Mellitus.
40. HALL H., RAMACHANDER G., GLASSMAN J.M.  
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1968, 148, 601.  
Tissue Distribution and Excretion of Phenformin in Normal and  
Diabetic Animals.
41. HESSE E., TAUBMANN G.  
Arch. für Exp. Path. und Pharmacol. 1929, 142, 290.  
Die Wirkung des Biguanids und seiner Derivate auf den Zuckerstoff-  
wechsel.
42. KOSSEL A.  
Z. Physiol. Chem. 1910, 68, 170.  
Synthèse des Agnatins.
43. LAMOTTE M.  
Monographies Médicales et Scientifiques. N° 113. Editions "Heures de France".  
Le Diabète sucré.
44. LAVIEUVILLE M.  
Journées Annuelles de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu. 1965, 251.  
Acide Lactique et Biguanides. Etude expérimentale et clinique.
45. LOEPER J., BERTHAUX P.  
Editions Médicales Flammarion. 1963.  
Eléments de Pathologie Expérimentale.
46. LONGCOPE C., WILLIAMS R.  
Clin. Research. 1962, 10, 88.  
Phenethylbiguanid and Triglyceride Synthesis.

47. MARQUIE G., AGID R.

C.R. Acad. Sci. Paris. 1968, 266, 2465.

Effets inhibiteurs d'un biguanide antidiabétique, le N-N<sub>1</sub> diméthylbiguanide, sur les perturbations lipidiques entraînées par l'administration de cholestérol chez le lapin.

48. MEHNERT H. et Coll.

IVème Congr. Fed. Int. Diab. Genève. 1961, 700.

49. MEHNERT H., SEITZ W.

Münch. Med. Wschrift. 1958, 47, 1849.

Weitere Ergebnisse der Diabetes Behandlung mit blutzuckersenkenden Biguaniden.

50. MEHROTRA T.N., YOUNG B.A.

Br. J. Clin. Pract. 1967, 21, 85.

Metformin in the Treatment of Obese Diabetics.

51. MEINERT C.L., SCHWARTZ T.W.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 1968, 148, 875.

The Relationship of Treatment to Weight in a Randomised Study of Maturity-Onset Diabetes.

52. MEYER F.

C.R. Acad. Sci. Paris. 1960, 261, 1928.

Etude sur le mode d'action des Biguanides anti-diabétiques.

53. MEYER F., IPAKTCHI M., CLAUSER H.

Nature. Janvier 1967, 203.

Specific Inhibition of Gluconeogenesis by Biguanids.

54. MEYER F., IPAKTCHI M., CLAUSER H.

Journées annuelles de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu. 1967, 341.

Données nouvelles sur le mécanisme d'action des Biguanides hypoglycémisants.

55. MIRSKY S.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 1968, 148, 937.

Influence of Hypoglycemic Therapy on Blood Lipids and Body Weight in Diabetes Mellitus.

56. MUNRO J.F., MARSHALL A., DUNCAN L.P.J.  
Br. Med. J. 1969, 2, 13.  
Effet amaigrissant des Biguanides chez des Femmes obèses non diabétiques.
57. PATEL D.J., STOWERS J.M.  
Lancet. 1964, 2, 282.  
Phenformin in Weight Reduction of Obese Diabetics.
58. PATEL D.J., STOWERS J.M.  
Lancet. 1965, 1, 320.  
Phenformin in Weight Reduction of Obese Diabetics.
59. PAVEL I., SDRBICI D.  
Symposium International sur les Biguanides. Rimini. 1968.  
Biguanides et Obésité.
60. PEDERSEN J.  
Lancet. 1964, 2, 821  
Phenformin in Weight Reduction of Obese Diabetics.
61. PEDERSEN J.  
Acta Endocrinologica. 1965, 49, 476.  
The Effects of Metformin on Weight Loss in Obesity.
62. PEDERSEN J., OLESEN E.S.  
Acta Endocrinologica. 1968, 57, 683.  
Observation on the Mechanism of increased Weight Loss during Metformin Administration in Obesity.
63. PLAUCHU M., CHAPUY P., MALLURET J.  
J. Med. Lyon. 1964, 45, 1329.  
Le traitement du diabète de l'adulte par le diméthylbiguanide.
64. PLAUCHU M., POUSSET G., CHAPUY H., ALOURDEDIEU J., THAILLON J.  
Lyon Médical. 1969, n° 35.  
Etude d'un nouveau biguanide à action retard.

65. POMETTA

IVème Congr. Int. Diab. Fed. Genève. 1961.

Etude de l'action des Biguanides au cours de la surcharge de fructose chez le diabétique.

66. POMERANZE J., FUGYI H., MOURATOFF G.T.

Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 1957, 25, 193.

Clinical Report of a new Hypoglycemic Agent.

67. PROCTOR D.W., STOWERS J.M.

Br. Med. J. 1967, 4, 216.

Fatal Lactic Acidosis after an Overdose of Phenformin.

68. RAMBERT P., CANIVET J., QUICHAUD J., SPITZ R.

Sem. Hôp. Paris. 1961, 37, 247.

Traitement du diabète sucré par le NN-diméthylbiguanide. Expérience de 177 cas.

69. RIGAS A.N., BITTLES A.H., HADDEN D.R., MONTGOMERY D.A.D.

Br. Med. J. 1968, 4, 25.

Circadian Variation of Glucose, Insulin and Free Fatty Acids during Long-Term Use of Oral Hypoglycemic Agents in Diabetes Mellitus.

70. ROGINSKY M., BARNETT J.

Amer. J. Clin. Nutr. 1966, 19, 233.

Double-Blind Study of Phenethylbiguanid in Weight Control of Obese Non-Diabetic Subjects.

71. ROGINSKY M.S., SANDLER J.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 1968, 148, 892.

Phenformin in Human Obesity.

72. SHAPIRO S.L., et Coll.

J. Amer. Chem. Soc. 81, 2220, 3725, 3728, 4653.

73. STERNE J., LAVIEUVILLE M.

Thérapie. 1964, 19, 165.

Enquête clinique sur les effets tératogènes éventuels des anti-diabétiques oraux sur le foetus humain.

74. STERNE J., HIRSCH C.  
Diabète. 1964, 12, 171.  
Bases expérimentales du traitement combiné du diabète par l'association biguanides-sulfamides.
75. STERNE J.  
Presse Médicale. 1964, 72, 17.  
Mécanisme d'action des biguanides anti-diabétiques.
76. STERNE J.  
Gas. Med. France. 1968, 75, 793.  
Mécanisme d'action des biguanides anti-diabétiques.
77. STERNE J.  
Symposium International sur les Biguanides. Rimini. 1968.  
Pharmacologie des Biguanides.
78. TRANQUADA, KLEEMAN, BROWN.  
Diabetes. 1960, 9, 207.  
Some Effects of Phenethylbiguanid on Human Hepatic Metabolism as measured by Hepatic Vein Catheterization.
79. TUGAYE A., RENDU Ch., DEUIL R.  
Cahiers du Collège de Médecine des Hôp. Paris. 1968, 9, 1055.  
Coma avec acidose lactique traité par le Phénéthylbiguanide.
80. UNGAR G., FREEDMAN L., SHAPIRO S.L.  
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 1957, 95, 190.  
Pharmacological Studies of a New Oral Hypoglycemic Drug.
81. UHRY P.  
Sem. Hôp. Thérapeutique. 1969, 45, 159.  
Etude clinique d'un nouveau Biguanide-Retard.
82. VAGUE J., CODACCIONI J.L., MATTEI A.  
Revue d'Information du Corps Médical. 1969, 7, n° 25.  
Utilisation de la Metformine-Retard chez 45 diabétiques.
83. WALKER R., LINTON A.  
Br. Med. J. 1959, 2, 1005.  
Phenethyldiguanid : A Dangerous Side-Effect.

84. WALKER L., LINTON A., THOMSON W.  
Br. Med. J. 1960, 2, 1567.  
Mode of Action and Side-Effects of Phenformin Hydrochloride.
85. WAREMBOURG H., JAILLARD J.  
Lille Médical. 1964, 2, 658.  
Résultats du traitement du diabète par le NN-diméthylbiguanide  
(à propos de 40 observations).
86. WAREMBOURG H., JAILLARD J.  
Lille Médical. 1967, 12, 510.  
Etude des effets antilipidogènes et hypolipidémiants de l'Insoral  
chez les diabétiques et les athéroscléreux.
87. WATANABE C.K.  
J. Biol. Chem. 1918, 33, 253.  
Studies in the Metabolic Changes induced by Administration of  
Guanidine Bases.
88. WAXLER S.H., LEEF M.R.  
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1968, 148, 647.  
Phenformin-induced Weight Loss in Obese Mice.
89. WELLER C.  
Lancet 1965, I, 53.  
Phenformin in Weight Reduction of Obese Diabetics.
90. WILKS H.M., COLWELL A.R.  
Diabetes. 1962, II (supplément), 50.  
Metabolic Balance Studies of Oral Compounds in Severe Diabetes.
91. WILLIAMS R., STEINER D.  
Met. Clin. Exp. 1959, 8, 548.  
Summarization of Studies relative to the Mechanism of Phenethyl-  
biguanide Hypoglycemia.
92. LAVIEUVILLE M.  
Journées Annuelles de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu. Paris. 1969.  
Effets du Glucophage sur l'insulino-sécrétion et l'activité  
insulinique.

## TABLE DES MATIERES

|                                                 | <u>page</u> |
|-------------------------------------------------|-------------|
| <u>Avant-Propos</u>                             | 7           |
| I. <u>Introduction générale</u>                 | 9           |
| - métabolisme des glucides                      | 11          |
| - régulation glucidique                         | 17          |
| - le diabète chez l'homme                       | 21          |
| II. <u>Les Biguanides</u>                       | 33          |
| - historique                                    | 35          |
| - chimie                                        | 37          |
| - pharmacologie                                 | 41          |
| - mécanismes d'action                           | 51          |
| III. <u>L'effet amaigrissant des Biguanides</u> | 57          |
| - mise en évidence                              | 61          |
| - mécanismes invoqués                           | 67          |
| IV. <u>L'effet amaigrissant du LA 6024</u>      | 69          |
| - expérimentations cliniques                    | 71          |
| - nos observations                              | 75          |
| - résultats                                     | 111         |
| V. <u>Conclusions</u>                           | 127         |
| VI. <u>Bibliographie</u>                        | 131         |



Vu, le Président de Thèse

Professeur Paul RAMBERT

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur G. BROUET

Vu  
et Permis d'imprimer

Robert MALLET





